LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY 1910

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik und dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen.

Ueber den Einfluss
enteral verabreichter Proteinsubstanzen schiedenster Herkunft auf das Blutbild.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen medicinischen Facultät

der

gl. Bayerischen Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Wilhelm Grisshammer
aus Stetten.

Tag der mündlichen Prüfung: 15. December 1910.

Berlin 1912.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Prof. Dr. A. Schittenhelm.
Correferent: Geheimrath Prof. Dr. Penzold
Dekan: Prof. Dr. Denker.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift f. exp. Pathologie u. Therapie. 10. Ban

Ueber den Einfluss parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedenster Herkunft auf das Blutbild.[1]

Technische Vorbemerkungen. Ueber die Technik unserer Versuche soll kurz das Wichtigste angegeben werden.

Was zunächst die Applicationsweise der Proteinsubstanzen anbelangt, so war diese, abgesehen von den subcutanen Injectionen am Colihund (No. XI), stets die intravenöse Injection. Mehrere Autoren verwerfen die intravenöse Injection, z. B. Schlesinger (1), Studer-Naegeli (2), weil sie zu brutal sei und zu Reizungen der Gefässwand führe, die allein schon eine geringe Leukocytenverschiebung bedingen könne. Nach unseren Erfahrungen braucht man mit dieser Fehlerquelle nicht zu rechnen, da sie eine erhebliche Beeinflussung des Blutbildes nicht bedingt. Die intravenöse Application hat zudem so viele Vortheile vor der subcutanen, dass sie zur Erlangung einwandsfreier Resultate für unsere Ziele unbedingt erforderlich war (s. hierüber Abh. I).

Abgesehen von einigen Kaninchen wurden nur Hunde zu den Untersuchungen benutzt, da ihr Blut am geeignetsten zur Controle und Auszählung ist. So ist es zum Beispiel beim Kaninchen für einen Ungeübten oft unmöglich, Eosinophile von Pseudoeosinophilen zu unterscheiden, wenn auch von einigen Autoren, wie z. B. Stäubli (18) verschiedene Merkmale, wie grössere Granula, grössere Blutzellen, im Ganzen zur Differencirung angegeben wird.

Die Entnahme des Blutes geschah stets aus den Ohrvenen. Das Ohr wurde vorher sauber rasirt und mit Alkohol und Aether gereinigt. Gezählt wurden die weissen und rothen Blutkörperchen in der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer. Bei den weissen Blutkörperchen wurde die ganze Zählkammer durchgezählt, bei den rothen ungefähr 40 kleine Quadrate, zuweilen wurde auch der Hämoglobingehalt, und zwar nach Sahli, bestimmt.

Die Färbung des Blutausstriches geschah anfänglich mit der methylalkoholischen Lösung von eosinsaurem Methylenblau nach Jenner-May-Grünwald. Da diese Färbung zur Erkennung der Eosinophilen und Mastzellen zwar vorzüglich, zur feineren Differencirung der Kerne und des Protoplasmas aber nicht hinreicht, wurde ein Versuch mit der Giemsafärbung gemacht. Diese Färbung hat den Nachtheil, dass sie das Protoplasma weniger gut wiedergiebt und bei der vorher nöthigen

1) Die Arbeit, deren Versuche im Laufe des Jahres 1910 angestellt sind, ist Ende 1910 geschrieben. Die Veröffentlichung verzögerte sich aus äusseren Gründen.

Fixirung der Präparate in Methylalkohol viel Zeit in Anspruch nimmt. Wir wandten deshalb schliesslich die von Pappenheim eingeführte panoptische Färbung, die Combination der Jenner-May-Grünwald'schen Färbung mit der von Giemsa, an. Diese Methode führte zu voll befriedigenden Resultaten. Sie differencirt vorzüglich und ist schnell auszuführen.

Ausgezählt wurde auf einem drehbaren Objecttisch, gewöhnlich 300—500 Zellen. Bei ganz niedrigen Hypoleukocytosen begnügten wir uns mit 150—200 Zellen.

Anfänglich reihten wir die grossen Mononucleären, die Uebergangsformen und die Jugendformen der Neutrophilen, welche zwischen den Myelocyten und den ausgebildeten Polynucleären stehen und von Pappenheim (21) als Metamyelocyten bezeichnet werden, in eine Rubrik ein. Es zeigte sich aber im Laufe der Untersuchungen, dass diese summarische Einreihung unzweckmässig ist und zu missverständlichen Resultaten führen kann, indem die besonders bei den hochgradigen Leukocytosen gefundene Vermehrung fasst ausschliesslich die Metamyelocyten betraf. Wir rubricirten daher grosse Mononucleäre und Uebergangsformen zusammen und getrennt davon als besondere Form die Metamyelocyten.

Bekanntlich stehen sich zwei Anschauungen schroff gegenüber. Nach der einen bedeuten die Metamyelocyten Zwischenstufen zwischen den Uebergangszellen und den ausgebildeten Polynucleären. Nach der anderen, deren Hauptvertreter Pappenheim (21) ist, stehen die grossen Mononucleären und die Uebergangsformen für sich und bedeuten fertige, nicht weiter sich differencirende Formen; insbesondere bestreitet er die Möglichkeit einer Umwandlung dieser Formen in Polynucleäre. Nach unseren Resultaten müssen wir uns der Pappenheim'schen Ansicht anschliessen, insofern die hochgradigen Leukocytosen, die mit starken Degenerationserscheinungen einhergingen, wie schon bemerkt, zu einer einseitigen intensiven Vermehrung der Metamyelocyten führten, ohne dass die Uebergangsformen und die grossen Mononucleären sich an dieser Vermehrung betheiligten. Wenn aber diese letzteren Formen zu der Ausbildung der fertigen Polynucleären in irgend einer directen Beziehung stehen würden, müsste man sicherlich eine, wenn auch geringere Vermehrung dieser Formen erwarten.

I. Normales Hundeblut.

Im Allgemeinen ist das Hundeblut in der Volumeneinheit etwas zellreicher als das menschliche. Der Hund hat ungefähr $5^1/_2$—6 Mill. rothe und 9—12 000 weisse Blutkörperchen. In unseren Versuchen wurden als normal 10000—11500, als Mittelwerth 11108 weisse, gefunden, einmal wurden unter 15 Blutuntersuchungen beim normalen Hunde 8000 gefunden. Nach Tallqvist und Willebrandt (3) bewegen sich die normalen Werthe zwischen 8000 und 15000; nach unseren Erfahrungen aber sind Werthe, die über 13000 liegen, nicht mehr als normal anzusehen.

Die Polynucleären sind procentualiter zwischen 63 und 77 unter den Leukocyten vorhanden, als Mittelwerth wurde 71,8 gefunden.

Die Lymphocyten schwanken zwischen 17 und 25 pCt., als Mittelwerth wurde 18,5 gefunden. Bei jungen Hunden wurden bedeutend

öhere Lymphocytenwerthe gefunden, zwischen 30 und 50, ein Mal sogar
5 pCt., dem entsprach eine Verminderung der Polynucleären.

Eosinophile wurden zwischen 3 und 5 pCt. gezählt, als Mittel-
erth 3,7. Busch und Bergen(23) geben ebenfalls zwischen 3 und 5 pCt. an.

Uebergangszellen (inclusive grosse Mononucleäre) betragen zwischen
und 6 pCt., Mittelwerth 4,1.

Mastzellen kamen nur sehr selten vor.

Kernhaltige Rothe, und zwar reine Normoblasten, wurden immer
ieder vereinzelt gefunden, so dass ihr Vorkommen in ganz geringer
nzahl als normale Erscheinung anzusprechen ist. Zahlreiches Auftreten
erselben und Polychromasie sind sicher pathologisch.

Die Leukocyten des Hundeblutes, speciell die Polynucleären,
nterscheiden sich von den menschlichen durch einen basophileren
harakter. Die Granula der Polynucleären lassen sich beim Hunde
it den gewöhnlichen Färbemethoden (May-Grünwald, Giemsa) viel
chlechter darstellen, als beim Menschen; oft war das Protoplasma der
olynucleären nur angedeutet, ohne dass die Färbung daran schuldig
ewesen wäre. Polynucleäre mit vollständig differencirtem Kern, aber
och deutlich, wenn auch schwach basophilem Protoplasma, wurde sehr
t angetroffen; sie wurden immer zu den Polynucleären gerechnet.

Unter den Lymphocyten wurden constant auch grosse Formen
efunden, die Kernstructur lassen sie eindeutig erkennen; Rieder'sche
ormen sind keine Seltenheiten. Die Lymphocyten, grosse und kleine
ormen, haben constant wohl differencirte Azurgranula im Protoplasma
Giemsa).

Auch findet man fast bei jedem normalen Hund schöne Türck'sche
eizungsformen, von kleinerer und grösserer Form.

Blutbefund normaler Hunde.

	Leukocytenzahl	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre und Uebergangsformen	Normocyten
und IV	10 300	75	17	3	4	1
„ II	12 100	—	—	—	—	—
„ VIII	10 200	—	—	—	—	—
„ VII	10 400	67	23	7	4	—
„ III	13 200	77	15	6	1,5	1
„ VI	12 500	—	—	—	—	—
„ IX	9 400	66	25	4	6	—
„ XI	9 300	75	20	2	3	—
„ X	12 500	82	12	3	3	—
„ XVII	11 200	63	20	11	5	—
„ XXIX	10 500	70	21	2	5	—
„ XX	11 700	71	18	3	6	—
„ XIV jung . .	13 100	74	30	3,4	3	—
„ XVI „ . .	12 300	50	37	4	9,5	—
„ XV „ . .	8 800	39	55	9	7	—
Mittelwerth . .	11 108	71,8	18,5	3,7	4,1	—

Hund XVII wurde wegen seiner abnorm hohen Eosinophilie bei der Bestim-
ung des Mittelwerthes nicht mitgerechnet, ebensowenig die 3 letzten jungen Hunde
it ihrer hohen Lymphocytose.

II. Versuche mit Eiereiweiss und Peptonen.

Dass nach parenteraler Einverleibung von Proteinstoffen eine Veränderung des Blutbildes insbesondere der Leukocytenzahl stattfindet, wissen wir schon seit Untersuchungen von Buchner und seinen Schülern. Damals wurde vor allem festgestellt, dass bakterielle Proteine zur Leukopenie uud dann zur Leukocytose führen, und dass auch andere Stoffe (z. B. Nucleinsäure etc.) chemotaktisch wirken. Hierher gehört ferner die Metschnikoff'sche (24) Phagocytenlehre, und die mit ihr zusammenhängenden zahlreichen Untersuchungen. Wenn wir auch davon unterrichtet sind, dass ein Einfluss auf das Blutbild durch parenterale Proteinverabreichung zu Stande kommt, so bestehen doch nur relativ wenig systematische Untersuchungen darüber, wie im Einzelnen sich diese Verhältnisse gestalten, ob Unterschiede bestehen zwischen thierischen und bakteriellen Proteinen einerseits und Peptonen andererseits, zwischen einmaliger und wiederholter Injection, zwischen Anaphylaxie und Immunität. Die vorhandenen Untersuchungen nehmen ferner vor nehmlich Rücksicht auf Zahlenverhältniss, während die specielle, morphologische Vertheilung, die Verschiebung des Blutbildes unter Auftreten pathologischer Formen nur selten Beachtung fand.

Untersuchungen von Brasch am hiesigen Laboratorium, welche gewissermaassen als Vorarbeiten zu den unsrigen gelten können, haben schon bis zu einem gewissen Grade gezeigt, dass ein Unterschied besteht zwischen der Leukocytose, welche nach Zuführung von Nahrungsmitteln vor allem Proteinstoffen per os auftritt (Verdauungsleukocytose), und derjenigen, die nach parenteraler Verabreichung sich einstellt. Kurz zusammenfassende Berichte über unsere gesammten Resultate wurden schon mehrmals gegeben.

Wir wollen hier zunächst einige frühere Arbeiten erörtern, die in Beziehung zu der unsrigen stehen. Im Anschluss an die von Buchner und Metschnikoff angeschnittenen Fragen haben sich vor allem Goldscheider (6) und Jakob mit den Folgen der subcutanen, zum Theil auch intravenösen Injection von Hemialbumosen, Milz- und Pankreasextracten etc. bei Kaninchen beschäftigt. Sie constatirten darnach eine intensive Leukopenie, in der die Thiere eventuell zu Grunde gingen. Ueberstanden sie jedoch den Eingriff, so folgte auf die Leukopenie eine Leukocytose, die nach 12—18 Stunden ihr Maximum erreichte und vor allem auf eine Vermehrung der Polynucleären zurückzuführen war. Man nahm als Ursache der Leukopenie eine verschiedene Vertheilung der Leukocyten in den Blutgefässen des Körpers an [Schulz (16), Goldscheider und Jacob, Rieder und andere], indem die Leukocyten durch eine attractive Gewalt in den inneren Organen besonders den Lungen angesammelt seien. Diese Ansicht ist aber durch die Untersuchungen von Schwenkenbecher und Siegel, welche peripher und central Leukopenie nachweisen konnten, widerlegt und man kann heute höchstens für die nach Abkühlung auftretende Leukopenie eine ungleichmässige Vertheilung der weissen Blutkörperchen ursächlich annehmen. In neuerer Zeit hat die Ansicht festen Fuss gefasst, dass wir es in dem einen Falle mit einer Functionshemmung, in dem anderen mit einem Reizzustand der blutbildenden Organe zu thun haben. Damit stimmen auch unsere Untersuchungen überein, welche zeigen, dass mit den geänderten Zahlenverhältnissen intensive morphologische Verschiebungen des Blutbildes, welche nur durch Functionsänderungen der blutbildenden Organe zu erklären sind, Hand in Hand gehen.

Intravenöse Einspritzungen von Hühnerserum, Eierklar, Peptonen und anderen artfremden Proteinen haben Hamburger (5) und Reuss bei Kaninchen ausgeführt. Sie fanden darnach sehr häufig eine rapide Abnahme der Leukocyten, die sich eventuell schon nach Minuten einstellen kann. Dieselbe Beobachtung machte Rostoski nach Injection von Eierklar.

Schlecht (4) hat gleichfalls artfremde Sera (Pferde-, Kälberserum, Ascites etc.) Meerschweinchen injicirt und nach anfänglicher geringer Hypoleukocytose eine langdauernde Zunahme der Eosinophilen und Mastzellen festgestellt. Bei beginnender Entfieberung stellte sich eine Vermehrung der Mononucleären, nach der Entfieberung eine solche der Eosinophilen und Mastzellen ein. Injectionen von artgleichen Seren ergeben nur eine geringe Reaction. Aehnliche Befunde konnte er auch an Hunden erheben, doch musste er dazu viel grössere Injectionsmengen wählen, und die Reaction trat viel langsamer auf. Grawitz und Zappert fanden nach Fibrininjectionen eine vorübergehende Eosinophilie, Howard eine anfängliche Verminderung der Leukocyten.

Einige Arbeiten beschäftigen sich mit dem Einfluss der Anaphylaxie auf das Blutbild. Hier sind zunächst die Untersuchungen von Pirquet und Schick über die Serumkrankheit zu nennen, in denen festgestellt wurde, dass im Incubationsstadium die Leukocytenzahl zunächst mässig ansteigt, um dann plötzlich mit dem Eintritt der Serumerscheinungen beträchtlich zu sinken. Die Leukopenie hält 3—4 Tage an und entwickelt sich fast vollständig auf Kosten der Polynucleären. Bienenfeld untersuchte diese Verhältnisse noch genauer und fand, dass in den meisten Fällen der Serumkrankheit zu den übrigen klinischen Symptomen nach kurzer Erhebung der Leukocyten eine Leukopenie sich gesellt, die 5—14 Tage anhält und dann allmählich in eine Leukocytose übergeht. Dann hat Krauss und Biedl (19) beim Studium der Anaphylaxie an Hunden festgestellt, dass bei der intravenösen Reinjection neben den typischen klinischen Vergiftungserscheinungen unter rapider Blutdrucksenkung eine starke Herabsenkung oder völlige Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und damit parallel gehend eine Leukopenie einsetzt, wobei die polynucleären Leukocyten fast vollständig verschwinden und viele mononucläre Zellen vom Typus der Lymphocyten und auffallend viele Blutplättchen im Blutbild erscheinen. Diese Untersuchungen sind von Weiss und Tsuru (26) an Meerschweinchen fortgesetzt worden. Sie zeigen, dass die Anaphylaxie auch auf das Blut der Meerschweichen gerinnungshemmend wirkt und eine plötzliche Leukopenie hervorruft, die um so ausgesprochener ist, je stärker die Erscheinungen der Anaphylaxie sind. Sie stellten ferner fest, dass weder die Gerinnungserscheinung noch der Leukocytensturz agonal sind, indem sie bei jeder durch acute Gifte erzeugten Agonie fehlen.

a) Versuche mit Eiereiweisslösungen.

Wir konnten zeigen, dass bei erstmaliger intravenöser Einverleibung von Eiweisslösung beim Hunde zunächst eine geringe Senkung der Leukocytenzahl auftritt, welche nach einigen Stunden einer mässigen Leukocytose Platz macht. Dass dies scheinbar für den Hund XV nicht zutrifft, beruht darauf, dass die erste Zählung erst 5 Stunden post inject. gemacht wurde, wo die Leukopenie bereits abgeklungen war und schon ein leichter Anstieg dieselbe ablöste. Man kann das mit ziemlicher Sicherheit nach den Resultaten des anderen Versuches (IX) sagen. Als Prototyp können wir Hund IX ansehen; derselbe hatte bei der 2. nach der Injection stattfindenden Zählung eine Senkung von 10600 auf 7500, dabei zeigte sich schon ein geringes Hervortreten der Polynucleären und ein Zurücktreten der Lymphocyten. 3 Stunden

später war die Leukocytenzahl von 7500 auf 20100 gestiegen. Die Leukocytose war völlig auf Kosten der Polynucleären zu Stande gekommen, während Lymphocyten und Eosinophile sich in keiner Weise betheiligten und daher eine relative Verminderung zeigten. Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen sind als vermehrt angegeben, indem bei diesem Versuch die Metamyelocyten in diese Rubrik mit einbezogen wurden; es ist eben eine leichte Vermehrung der Vorstufen der Polynucleären (Metamyelocyten) eingetreten. Die Normoblasten, welche im normalen Blut vorhanden waren, sind verschwunden. Die Leukocytencurve war auch am nächsten Tag noch hoch, sank aber im Lauf des Tages auf normale Werthe herab, womit auch die Verschiebung des Blutbildes wieder verschwand.

Bei der ersten Reinjection ist die Leukopenie je nach dem Grade der anaphylaktischen Erscheinungen mehr oder weniger tiefgehend und ausgeprägt. So hat Hund X 1 Stunde nach der Injection nur eine Senkung von 10500 auf 7500, welche aber sofort einer Leukocytose Platz macht, die nach 3 Stunden schon ihren Höhepunkt erreichte, indem sie von 7500 auf 14400 anstieg; gleichzeitig wieder ein Hervortreten der Polynucleären.

Hund XV bekam schwerere anaphylaktische Erscheinungen, die sich auch im Blutbild ausprägten, indem schon $2^1/_2$ Stunden post inject. ein Absinken der Leukocytenzahl von 18000 auf 6000 constatirt werden konnte. Dieselbe ging einher mit einer relativen Zunahme der Lymphocyten und einer absoluten Abnahme der Polynucleären, Eosinophilen und Uebergangsformen. 2 Stunden später war bereits ein beträchtlicher Anstieg auf 18900 vorhanden, wobei das Blutbild eine starke Verschiebung zu Gunsten der Polynucleären zeigte; dieselben waren von 43 auf 86 pCt. gestiegen, während die Lymphocyten von 55 pCt. auf 17 pCt. abgefallen waren. Die Eosinophilen und Uebergangsformen blieben völlig unberührt. Am nächsten Tag erreichte die Leukocytose mit 25000 ihren Höhepunkt, um dann bis zum Abend zur Norm abzusinken. Doch zeigte sich in der Folge noch längere Zeit eine beträchtliche Vermehrung der Metamyelocyten, welche z. B. am 10. und 11. Tag post inject. noch 8 bis 9 pCt. ausmachten.

Die Mononucleären und Uebergangsformen waren völlig unbetheiligt ebenso war das erythropoetische System nicht weiter afficirt.

Wenn die Anaphylaxie zum Exitus führt, wie es bei Hund IX bereits nach der zweiten, bei Hund X und XV nach der dritten Injection der Fall war, dann besteht eine starke langdauernde Leukopenie. Das Prototyp ist Hund XV, bei dem schon $1^1/_2$ Stunden post inject. die Leukocytenzahl von 9700 auf 5400 gesunken war. Während nun sonst eine Leukocytose schnell folgt, hält hier die Leukopenie bis zu dem $6^1/_2$ Stunden post inject. erfolgten Exitus an. Die Vertheilung der einzelnen Zellformen zeigt hier wiederum ein starkes Absinken der Polynucleären und correspondirend einen relativen Anstieg der Lymphocyten; Eosinophile sind sehr selten, grosse Mononucleäre und Uebergangsformen verschwanden; dafür stellen sich einige Metamyelocyten (1 pCt.) ein. Auch die von der vorigen Injection her in

Blut noch kreisenden Metamyelocyten sinken schnell von 5 pCt. auf 1 pCt. herab.

Wir können noch erwähnen, dass auch bei Kaninchen die hochgradige Anaphylaxie mit einer Leukopenie einhergeht; so sank bei Kaninchen XIX, dessen Anaphylaxie durch eine Injection von sensibilisirtem Hammelblutserum hervorgerufen war, die Leukocytenzahl von 10400 auf 6909.

b) Versuche mit Peptonen.

An Peptonen injicirten wir Witte-Pepton und Seidenpepton. Auf erstmalige Witte-Peptoninjection (s. S. 9 und 10) bekamen wir ähnlich wie bei den mittleren Formen der Anaphylaxie eine viele Stunden dauernde Leukopenie. Die Leukocytenzahl sank von 9500 auf 5100. Auch noch 6 Stunden post inject. war sie auf diesem Stande. Erst am nächsten Tag bestand eine hohe Leukocytose, und die Zahl war in der Nacht von 6700 auf 20400 angestiegen. Gleichzeitig stellte sich die bekannte Verschiebung des Blutbildes unter Hervortreten der Polynucleären und Abnahme der Lymphocyten und Eosinophilen ein. Die Leukopenie war von dem Auftreten polychromatophiler Erythrocyten und vermehrter Normoblasten begleitet. Bei der Leukocytose waren dieselben wieder verschwunden, dafür traten Metamyelocyten auf. Bei der zweiten Injection konnte nur eine kurzdauernde Leukopenie beobachtet werden, die keineswegs so tief war wie nach der ersten, und die sehr schnell in Leukocytose überging. Am nächsten Tag mittags war die Leukocytose auf dem höchsten Stand, das Blutbild zeigte die übliche Verschiebung nach den Polynucleären hin. Es traten zahlreiche Normoblasten, Polychromatophile und Megaloblasten neben Metamyelocyten auf. Es handelt sich also um eine starke Reizung des Knochenmarks.

Bei der dritten Injection fehlte das Stadium der Leukopenie völlig, dafür trat um so schneller eine hochgradige Leukocytose ein. Im Uebrigen war der Blutbefund wie nach den vorhergehenden Injectionen.

Mit Seidenpepton (s. S. 10) wurde ein junger Hund injicirt. Er ergab keine Spur von einer Reaction. Das Seidenpepton hatte weder auf die zahlenmässige Vertheilung der Leukocyten noch auf das morphologische Blutbild irgend einen Einfluss.

Ueberblicken wir die **Resultate**, so zeigt sich, dass die erstmalige Injection von genuinem Eiweiss im Blutbilde nur relativ geringe Erscheinungen macht: eine leichte Leukopenie mit nachfolgender mässiger Leukocytose und geringer Verschiebung des Blutbildes unter Vermehrung der Polynucleären.

Im anaphylaktischen Stadium besteht je nach dem Grade desselben eine intensive Leukopenie, die bis zum Tode anhält oder nach längerer Dauer in eine Leukocytose übergeht; hierbei kommt es zu einer Reizung des myeloiden Teiles vom Knochenmark, welche sich im Auftreten von Metamyelocyten ausdrückt.

Zu ähnlichen Symptomen führt die Injection von Witte-Pepton, nach der eine Leukopenie auftritt, die in eine spätere Leukocytose übergeht; hier ist aber die Reizung des Knochenmarkes eine viel intensivere

und trifft nicht nur die myeloiden Elemente, sondern auch das erythroplastische System. Wir finden Polychromasie, Normoblasten und Megaloblasten. Bei wiederholter Injection vermindert sich das Stadium der Leukopenie bis zum Aufhören, die Leukocytose wird dafür ausgeprägter.

Im Gegensatz zu allem bisher Erwähnten steht das Seidenpepton, welches auch in grossen Dosen (10 g) intravenös applicirt keinerlei Einfluss auf das Blutbild ausübt. Es scheint offenbar die destructive Wirkung von der Moleculargrösse und der Konstitution der Eiweissabkömmlinge abzuhängen.

Versuche mit Hühnereiweiss (Eierweiss).

1. Versuch. Hund IX.

a) I. Injection 16. VI. 1910 12 Uhr 45 Min. 20 ccm Eierweiss.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lmyphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Auf 300 Zell. Normoblasten	Temperatur ° C.
16. VI. 11,00 Uhr	**10 606**	85	12,0	1,5	2	—	5	—
3,00 „	**7 500**	90	7,0	2,0	—	—	—	+ 0,1
6,00 „	**20 100**	90	4,0	0,5	5	—	0	+ 0,2
17. VI. 7,00 „	**17 200**	85	5,0	5,0	3	—	—	—
1,00 „	**16 500**	84	6,5	4,5	5	—	—	—
6,10 „	**8 500**	—	11 pCt.	—	—	—	—	—

Das Thier hatte schon normal etwas vermehrte Normoblasten, so dass sich der Einfluss der Injection auf die Kernhaltigen nicht beurtheilen lässt. 17. VI. 6 Uhr ganz vereinzelt Normoblasten.

b) 25. VI. Nach Injection von ca. 20 ccm Eierweiss bekommt das inzwischen anaphylaktisch gewordene Thier Krämpfe, blutigen Stuhl, erholt sich nicht mehr, stirbt in der folgenden Nacht. Blut zu Zählzwecken nicht zu erhalten, nach dem Ausstrich zu urtheilen starke Leukopenie. Collapstemperatur. Starke Entzündung des ganzen Darmtractus.

2. Versuch. Hund XV, brauner Dackel.

a) I. Injection: 22. VII. 1910 12 Uhr 20 ccm Hühnereiweiss.

21. VII. 12,00 Uhr	8 800	29	55	9	7	0	—	—
22. VII. 11,00 „	7 900	23	69	6	3	—	—	—
4,00 „	11 300	81	17,5	1	0	—	—	+ 1,7
6,30 „	**20 500**	91	7,5	1	0	—	—	+ 1,6
23. VII. 10,00 „	13 700	70	25	1,5	2,5	—	—	—
24. VII. 10,00 „	8 100	53	37	4,5	6	—	—	—
29. VII. 11,00 „	7 500	50	42	5	2	—	—	—

b) II. Injection: 6. VIII. 12 Uhr 30 Min. 20 ccm Hühnereiweiss intravenös.

6. VIII. 12,00 Uhr	10 000	74	20	3	3	—	—	—
3,00 „	**6 500**	43	55	0,5	1	—	—	—
5,30 „	18 900	86	12	0,5	1,5	—	—	—
7. VIII. 10,00 „	**25 000**	—	—	—	—	—	—	—
5,00 „	24 000	—	—	—	—	—	—	—
7,00 „	14 700	—	—	—	—	—	—	—
12. VIII. 11,00 „	9 000	58	28	2,2	1,5	10	—	—
16. VIII. 10,00 „	9 400	63	25	1	2	9	0	—
18. VIII. 5,00 „	11 300	51	38	3	0,5	8	—	—

6. VIII. 12 Uhr. 18 000 Verdauungsleukocytose? Türk'sche Reizungsformen etwas vermehrt. Reaction dieses Mal deutlicher, auch Krankheitssymptome stärker (Anaphylaxie).

12. VIII. Sehr viele Jugendformen der Polynucleären, einige Myelocyten; Reizstadium, viele Blutplättchen.

c) III. Injection: 19. VIII. 12 Uhr 30 Min. 20 ccm intravenös.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Auf 300 Zell. Normoblasten	Temperatur °C.
19. VIII. 10,00 Uhr	9 700	52	40	2,5–3	0,5	5	—	—
2,00 „	5 400	—	—	—	—	—	—	Collapstemperaturen
4,30 „	5 800	51	47	1	—	1 pCt.	—	
6,30 „	6 200	—	—	—	—	—	—	
7,00 „ Exitus.								

Stark ausgeprägtes anaphylaktisches Krankheitsbild: Blutiger Stuhl, Collapszustand etc.

Hund XV. Sectionsbefund: Stark hämorrhagische Entzündung des ganzen Darmtractus mit diphtherischen Auflagerungen besonders im Rectum und Duodenum.

Knochenmarksausstriche schlecht färbbar (16 Stunden post mortem), ziemlich normal, sehr wenig Normoblasten und Megaloblasten, wenig zellreich im Vergleich zu Hund XVIII.

3. Versuch. Hund X. Weisser Fox.

a) II. Injection; 30. V. 1910. 12 Uhr 30 Min. 10 ccm intravenös.

30. V. 11,00 Uhr . .	12 500	82	12	3	2	—	—	—
2,30 „ . .	7 500	80	15	1	3	—	—	+ 1,5
5,00 „ . .	14 400	85	13	1,5	1	—	1	+ 0,3
7,00 „ . .	13 200	84	13	1	2,5	—	—	+ 0,0
31. V. 9,30 „ . .	9 100	—	—	—	—	—	—	—

b) III. Injection: 7. VI. 1 Uhr 20 Min. 80 ccm.

7. VI. 11,20 Uhr . .	9 800	85	11	1,5	1	—	—	—
3,10 „ . .	14 800	—	—	—	—	—		— 0,9
6,00 „ . .	10 300	83	14	1,5	—	—	4	— 0,1

8. VI. Exitus. Starke Entzündung des ganzen Darmtractus.

Versuche mit Peptonen.

4. Versuch. Hund VII.

a) 5. VII. 1910. 4 g Witte-Pepton. Injection 1 Uhr mittags.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten (auf 300 Zellen)	Temperatur °C.
5. VII. 12 Uhr	9 500	—	—	—	—	—	vereinzelte	—
4 „	5 100	—	prozent. vermehrt	—	—	—	vermehrt, teilweise polychromatophil	— 1,0
7 „	6 700	—	—	—	—	—	—	+ 1,1
6. VII. 10 „ morg.	20 400	93	3	0,5	2—3	1	2	normal
6 „ abds.	18 500	96	5	0	2	3,5	0	—
7. VII. 10 „ morg.	17 200	89	5	0	2	4	—	—
7 „ abds.	13 800	83	7	1	2	7	—	—
9. VII. 5 „ „	7 500	66	20	3	2—3	9	0	—

b) 13. VII. 10 g Witte-Pepton. Injection 6 Uhr 30 Min. abends.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten (auf 300 Zellen)	Temperatur °C.
13. VII. 6,00 Uhr abds.	8 600	62	28	5	2—3	2	—	—
9,10 „ „	6 500	70	25	2	1	2	$^{31}/_{100}$	+ 1,3
11,45 „ „	12 500	80	14	3,5	1	1	$^{25}/_{100}$ 2 Megaloblast.	+ 2,5
14. VII. 12,00 „ mitt.	23 000	90	4	1	1—2	4	—	+ 0,5
6,30 „ abds.	30 400	93	2	0,5	2	2	—	normal
15. VII. 10,00 „ mg.	40 200	94	2	0,5	2—3	2	—	—
16. VII. 12,00 „ mitt.	30 200	84	9	0,5	2	5	—	—

15. VII. Halswunde eiterte etwas, daher wohl die Leukocytose.

13. VII. Bereits $2^1/_2$ Stunden nach der Injection erscheinen im Blut zahlreiche Normoblasten, theilweise polychromatophil, auch Megaloblasten und polychromatophile Normocyten; 6 Stunden nach der Injection sind fast alle kernhaltigen Erythrocyten polychromatophil.

14. VII. Weniger kernhaltige Rothe, einige Megaloblasten, einige Myelocyten.

15. VII. Nur noch ganz vereinzelte kernhaltige Rothe.

c) 22. VII. mittags 1 Uhr Injektion 15 g Witte-Pepton. Wunde gut verheilt.

22. VII. 3,50 Uhr	10 200	76	18	4	2	0	$^4/_{250}$ 4 M.	+ 6,3
6,36 „	22 700	92	3	1,5	2	1	$^{18}/_{100}$	2,0
23. VII. 10,00 „	26 500	94	2	6	2	2	$^5/_{400}$	—
25. VII. 10,00 „	11 700	73	17	4	6	—	2	—

Schon 2 Stunden nach Injection bedeutende Anzahl von Normoblasten und Megaloblasten, theils polychromatophil, auch polychromatophile Erythrocyten im Blute. 6 Uhr 36 Min. noch mehr.

23. VII. weniger; 25. VII. ganz vereinzelt Normoblasten.

5. Versuch. Hund XIV, Fox 5,1 kg. 21. VII. 1 Uhr 36 Min. 10 g Seidenpepton.

21. VII. 12,00 Uhr	12 500	74	20	3	1	0	2	—
6,36 „	15 000	75	21	0,5	3	—	3	—
22. VII. 6,00 „	10 100	59	34	1	4	—	1	—

22. VII. 6 Uhr 30 Min. etwas vermehrtes Auftreten von Normoblasten.

Während der Drucklegung der Arbeit erschien eine weitere Mittheilung von Schlecht (25) über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweisses und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. In zahlreichen Versuchen zeigte er, dass durch fortlaufende parenterale Injectionen artfremden Eiweisses beim Meerschweinchen eine experimentelle Eosinophilie erzeugt werden kann. Bemerkenswerth ist ferner, dass Thiere, welche den anaphylaktischen Shock überstehen, mit einer hochgradigen Eosinophilie reagiren und dass immune Thiere und solche im antianaphylaktischen Zustand bei erneuter Injection erneuten Anstieg der Eosinophilen zeigen. Er zieht daraus weitgehende Schlüsse über die biologische Bedeutung der Eosinophilen bei der parenteralen Verdauung artfremden Eiweisses und schreibt ihnen eine schützende Rolle gegenüber den sich bildenden toxischen Abbauproducten zu.

In unseren Versuchen an Hunden konnten wir keine auffallende Vermehrung der Eosinophilen feststellen, welche der von Schlecht gefundenen Gesetzmässigkeit beim Meerschweinchen entsprechen würde. Offenbar bestehen tiefgreifende Differenzen der einzelnen Thierarten. Hierauf werden wir noch in der III. Mittheilung[1]) näher eingehen.

III. Versuche mit bakteriellem Eiweiss.

Der Einfluss von Bakterien und Bakterienproteinen auf das Blut ist seit den geistvollen Forschungen Metschnikoff's Gegenstand eifrigsten Studiums. Metschnikoff hat bereits gezeigt, dass bei parenteraler Einverleibung von Bakterien ein Reiz auf die Leukocyten ausgeübt wird, welche angelockt werden. Diese Phagocytose haben Buchner und sein Schüler, vor Allem Römer (25), eingehend studirt und sie nicht nur local, sondern in der gesammten Blutbahn verfolgt. Es zeigte sich, dass einmal eine Leukopenie (negative Chemotaxis im Capillarröhrchen) stattfand, das andere Mal eine Leukocytose (positive Chemotaxis im Capillarröhrchen). Auf morphologische Verhältnisse wurde nur insofern geachtet, als Polynucleäre oder Lymphocyten unterschieden wurden.

In der Folge wurden diese Eigenthümlichkeiten des Verhaltens der Blutleukocyten Gegenstand detaillirter klinisch-diagnostischer und experimenteller Forschung. Dabei stand zunächst das merkwürdige Verhalten der Leukocyten beim Typhus abdominalis im Vordergrund. Man fand mit einer gewissen Regelmässigkeit eine ausgesprochene Verminderung der Leukocytenzahl. Ueber dieses ziemlich gesetzmässige Verhalten beim Typhus sind wir durch die grundlegenden Untersuchungen von Nägeli und Türk genau orientirt.

Bei uncomplicirtem, durch keine Eiterung oder Blutung erschwertem Typhus abdominalis fand Nägeli eine in der Mitte des ersten Stadiums beginnende, bis zum dritten Stadium dauernde Leukopenie (bis auf 4000 und 2000). Die Neutrophilen, die zuerst eine geringe Zunahme zeigen, fallen mit dem Eintreten der Leukopenie, um erst in der Reconvalescenz die Norm wieder zu erreichen und zu überschreiten. Parallel mit ihnen gehen die Eosinophilen, die am Anfang wie mit einem Schlag oft verschwunden sind, und die Uebergangsformen, die auch beide in der Reconvalescenz die Norm überschreiten. Entgegengesetzt verhalten sich die Lymphocyten, die mit dem Fallen der Leukocyten relativ und absolut steigen, bei eintretender Leukocytose fallen, um dann wieder bedeutend zuzunehmen.

Eine experimentelle Bestätigung fanden diese Befunde durch die Untersuchungen Studer's (2) an Kaninchen. Ihm gelang es, durch subcutane Injection von Typhustoxin eine Leukopenie zu erzeugen, die meistens an demselben Tage anhielt, oft noch auf den nächsten Tag überging und 2—4 Stunden post inject. gewöhnlich auf ihren tiefsten Punkt sank. Dann folgte eine mässige Leukocytose, die am zweiten oder dritten Tag post inject. ihr Maximum erreichte und dann bald zur Norm zurückging. Die Neutrophilen sind zuerst vermindert, die Abnahme der Lymphocyten setzt etwas später ein. Einen gesetzmässigen Parallelismus zwischen beiden konnte er nicht finden. Die Uebergangsformen sind am Anfang vermindert, später vermehrt. Am zweiten und dritten Tag treten auch Myelocyten auf und gleichzeitig findet man eine basophile Körnelung der Neutrophilen. Die Eosinophilen sind am Anfang ganz verschwunden. Auf der Höhe der Leukocytose findet Studer

1) Siehe Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. XI. H. 1.

gewöhnlich eine bedeutende Vermehrung der Normoblasten, die auch vorher zur Zeit der Leukopenie sehr oft in abnormer Menge vorhanden waren. Nach Injection von Colibacillentoxinen beobachtete er bei Kaninchen geringere Leukopenie, aber etwas länger anhaltende Leukocytose; die übrigen einzelnen Leukocytenarten verhalten sich ähnlich wie bei Typhus abdominalis; nur fand Studer bei Colitoxininjection theilweise, allerdings nicht auffallende Lymphomatose, wie sie Schlesinger (1) als typisch für Coliintoxicationen angab. Schlesinger hatte schon einige Jahre vor Studer experimentelle Untersuchungen mit Bakterientoxinen an Kaninchen gemacht. Nach subcutanen Injectionen von Typhustoxin konnte er beim Kaninchen nichts Specifisches finden: früher, manchmal starke Leukopenie mit folgender kurzer Leukocytose, was sich auch durch Injection von Streptokokken und Colitoxinen bewirken lässt; ja er behauptet sogar, das Typhustoxin sei beim Menschen negativ, beim Thier positiv chemotaktisch. Nach Versuchen mit Colitoxinen waren die Aenderungen weniger ausgeprägt, nur fand er gleich primär eine absolute Zunahme der Lymphocyten auf Kosten der Polymorphkernigen, die er, wie schon bemerkt, für eine typische Erscheinung der Coliintoxication erklärt.

Weitere Untersuchungen liegen von Bohland (10) vor, welcher jedoch ganz unregelmässige Befunde erhebt, einmal Leukocytose, das andere Mal Leukopenie. Er kommt zu dem Schlusse, dass die Typhusbacillen negativ, das Bacterium coli positiv chemotaktisch seien. Diese Feststellungen stehen weder mit den Resultaten der anderen Autoren noch mit den unseren im Einklang. Zu erwähnen ist noch ein Befund von Bohland, nach dem er auch durch das Serum Typhöser bei seinen Versuchsthieren Leukopenie erzeugen konnte.

Neuere Untersuchungen an dem Blute von Typhuskranken wurden von Schlecht (11) und Ziegler (11) mitgeteilt. Sie fanden Leukopenie vor Allem auf Kosten der Neutrophilen mit unverhältnismässig starkem Anstieg der Lymphocyten; dann folgte ein starker Ausschlag der Neutrophilen mit Sturz der Lymphocyten und Zunahme der Mononucleären. Die Eosinophilen verhielten sich wie die Neutrophilen. Das Lymphocytenverhalten soll ungefähr den Darmaffectionen entsprechen (Nägeli); der höchste Lymphocytenstand entspricht krisisähnlich dem Tiefstand der Neutrophilen. Das Typhustoxin wirkt nach ihrer Ansicht schädigend auf die blutbildenden Organe, mit anfänglich reparatorischen Vorgängen der Lymphocyten, späteren des myeloiden Systems durch Auftreten von wenig differencirten, theils noch ungranulirten Vorgängern der Neutrophilen, sogenannten Myeloblasten und Metamyelocyten in abnormer Menge. Eine principielle typische Veränderung des Blutbildes können Ziegler und Schlecht bei Typhus abdominalis im Gegensatz zu anderen Bakteriengiften nicht finden. Das Typhustoxin schädigt eben nur lange und stark die Function der blutbildenden Organe, was andere Bakteriengifte auch thun, nur in geringerem Grade. Es handelt sich also nur um graduelle Unterschiede in der Giftwirkung des Toxins auf das Knochenmark und den lymphatischen Apparat.

Ganz neuerdings theilt Lange (12) experimentelle Untersuchungen an Kaninchen mit Toxinen mit. Er injicirte Kaninchen intravenös kleine Dosen von Typhus-Fermotoxin [pepsinverdaute Typhusbacillen nach Gottstein (13)]. Mit ganz kleinen Dosen konnte er keine Veränderung im Blut bekommen, nach grösseren Dosen sah er gewöhnlich sofort hochgradigen Leukocytensturz; die Leukopenie, die nicht erst allmählich zunahm, dauerte 4—8 Stunden und ging dann langsam in Leukocytose über; sie erfolgte auf Kosten der Pseudoeosinophilen bei anfänglich gleichbleibenden Lymphocytenwerthen; beim Zurückgehen der Leukopenie nahmen die Lymphocyten etwas ab, die Neutrophilen zu; er beobachtete z. B. eine Leukopenie von 1900 Leukocyten, bei wiederholten Injectionen einmal eine Leukocytose von 43900. Die Uebergangsformen und grossen Mononucleären sind anfangs vermindert, sie nehmen aber bei abnehmender Leukocytose bedeutend zu. Auf der Höhe der Leukocytose findet er

Normoblasten, Polychromasie der Rothen und Myelocyten. Eine gewisse Gegensätzlichkeit zwischen Neutrophilen und Lymphocyten fand er also auch nicht. Als Ursache der Blutveränderung betrachtet auch er die functionshemmende Wirkung des Typhustoxins auf das Knochenmark und hält die durch das Typhustoxin verursachte Leukopenie für specifisch. Lange und Gottstein beobachteten auch mehrere Tage nach der Injection eine auffallend basophile Körnelung der Neutrophilen.

Endlich ist noch zu erwähnen, dass es Hirchfeld gelang, eine durch Typhustoxin verursachte Atrophie des Knochenmarkes festzustellen.

Ueber den Einfluss der Toxine der gewöhnlichen Eitererreger (Staphylokokken, Streptokokken) auf die Leukocyten liegen im Vergleich zu den Coli- und Typhusversuchen wenig experimentelle Untersuchungen vor. Goldscheider (6) und Jacob waren wohl unter den ersten, die sich damit beschäftigten; sie erzeugten bei einem Kaninchen durch eine subcutane Injection von 1 ccm Staphylokokkenaufschwemmung eine starke Leukopenie, die nach 8 Stunden in eine Leukocytose mit dem doppelten Normalwerth umgeschlagen war, ein anderes Mal durch eine Injection von 1,5 ccm nach 1 Stunde eine Leukopenie von 8000 auf 3000, die nach 8 Stunden in eine Leukocytose von 24000 übergegangen war.

Schlesinger (1) konnte durch subcutane Injectionen von Streptokokken Leukopenie erzeugen, Gottstein und Lange (12) bekamen nach intravenösen Injectionen von Streptokokkentoxinen keine Leukopenie.

a) Typhustoxine.

In unseren Versuchen, die ausser einem Kanichenversuch sämmtlich an Hunden angestellt waren, verhielt sich das Blut der mit Typhustoxinen behandelten Thiere im einzelnen folgendermaassen:

Ein Kaninchen (XX) bekam nach einer Injection von 1,0 ccm Typhusprotein eine Leukopenie von 9200 auf 4500, die ungefähr 6 Stunden anhielt und nach 8 Stunden von einer Leukocytose von 24000 gefolgt war. Das Verhalten der Polynucleären und Lymphocyten hat nichts für Typhus Typisches, das Stadium, wo die noch bestehende Leukopenie in Leukocytose überzugehen im Begriffe ist, zeigt deutlich ein hohes Procent der Neutrophilen und einen Sturz der Lymphocyten, die gewissermaassen von den Neutrophilen unterdrückt werden. Die Leukocytose setzt sich zum grössten Theil (91 pCt.) aus Polynucleären zusammen. Die Eosinophilen, die Uebergangs- und die Mastzellen zeigen die übliche absolute Verminderung in der Leukopenie und in der anfänglichen Leukocytose. Das Thier wurde nicht weiter controlirt.

Von den Versuchen an Hunden erwähnen wir zunächst Hund (Fox) IV, dem 10 ccm Typhustoxin intravenös injicirt wurde. Derselbe starb am dritten Tage nach der Injection im Stadium der Leukocytose, welche nach einer vorausgehenden geringen und kurzdauernden Leukopenie bereits 4—5 Stunden nach der Injection einsetzte. Die Leukocytose erreichte sehr hohe Werthe, nach 12 Stunden 59200. Die Lymphocyten blieben sich in ihren Mengenverhältnissen absolut gleich, ebenso die übrigen Zellen; die Leukocytose erfolgte also durch eine eminente Vermehrung der Neutrophilen, ohne dass die Lymphocyten zur Abnahme kamen.

Wichtig erscheint an diesem Versuch die ausserordentlich starke Betheiligung des erythropoetischen Systems, die die Schwere der Affection erkennen liess. Schon $1^1/_2$ Stunde post inject. traten viele Normoblasten und Megaloblasten im Blut auf, die sich in den nächsten Stunden noch sehr stark vermehrten und zum Theil noch rein basophil waren. Am nächsten Tage war das Blutbild etwas besser, doch blieben die kernhaltigen Rothen bis zum Tode in reichlicher Anzahl vorhanden.

Hund XXIII bekam 5 ccm Typhusprotein und starb 3 Stunden post inject. 1 Stunde post inject. hatte er einen Leukocytensturz von 18100 auf 3200. Das Leukocytensystem erholte sich nicht. Im vorigen Falle starb das Thier, obwohl das Knochenmark alles aufbot, mit dem eingedrungenen Gift Herr zu werden, auch unter den rothen Blutkörperchen zeigte sich eine mächtige Regeneration, in diesem Falle kam es zu keinen Abwehrmaassregeln, das Knochenmark war gelähmt und das Thier ging zu Grunde.

Aehnlich war es bei Hund XXII, der auch 3 Stunden post inject. (8 ccm) im Stadium der Leukopenie zu Grunde ging. Die Leukopenie erfolgte nur auf Kosten der Neutrophilen, die Lymphocyten blieben sich in ihren Mengenverhältnissen ganz gleich. Eosinophile waren noch vorhanden, dagegen verschwanden die Uebergangsformen. Kernhaltige Rothe, theilweise polychromatophil, traten bald nach der Injection in abnormer Anzahl auf.

Die nächsten beiden Hunde bekamen geringere Dosen, sie überlebten die Infection und liessen so die Veränderungen in ihrem Blutsystem genauer studiren.

Hund VIII erhielt 5 ccm Typhustoxin, hatte bereits nach 1 Stunde eine Leukopenie von 10200 auf 4300, die 8—10 Stunden anhielt. $2^1/_2$ Stunde post inject. traten vereinzelte Normoblasten und Megaloblasten auf, die nach 10 Stunden ziemlich verschwunden waren. Der Hund konnte nicht weiter beobachtet werden.

2 Monate später bekam er eine neue Dosis (6 ccm). Es folgte $1^1/_2$ Stunden post inject. ein sehr starker Leukocytensturz von 17500 auf 5100. Nach 6—7 Stunden setzte eine Leukocytose ein, die am nächsten Tag ihren Höhepunkt erreichte (52800); die Leukocytose hielt noch allmählich abnehmend 5 Tage an. Der Leukocytensturz erfolgte in diesem Falle weniger auf Kosten der Neutrophilen, sondern auf Kosten der Uebergangsformen und Eosinophilen. Die Lymphocyten waren während der hohen Leukocytose absolut vermindert, erholten sich, blieben aber immer etwas vermindert; ebenso war es mit den Eosinophilen, die normal reichlich vorhanden, rasch abnahmen, auf der Höhe der Leukocytose fast verschwunden waren, dann allmählich wieder auftraten. Von Interesse ist in diesem Falle das Verhalten der Uebergangsformen. Dieselben waren während der Leukopenie fast verschwunden, tauchten auf der Höhe der Leukocytose auf, nahmen dann schnell zu, am 3. Tage Tage 10 pCt., am 4. 19 pCt., davon 1 pCt. Myelocyten, am 5. sogar 20 pCt. In diese Rubrik wurden in diesem Fall die Metamyelocyten zugezählt. Dabei ist aber zu bemerken, dass die Vermehrung die grossen

Mononucleären und die Uebergangszellen nicht traf, sondern ganz allein die Metamyelocyten. Auch die Neutrophilen waren grossentheils jugendliche Formen mit mehr oder weniger basophilem Protoplasma und chromatinarmem Kerne, so dass das Blutbild mit seinen jugendlichen Leukocytenformen ein deutliches Abbild von der starken reparatorischen Thätigkeit des Knochenmarks gab. Davon zeugt auch das Auftreten der Erythroblasten, die am Tage der Injection reichlich vermehrt, beim Rückgang der Leukocytose schon verschwunden waren. Offenbar ist das erythropoetische System schneller in der Lage, erlittene Verluste zu decken, und zwar durch reife Formen, da es andauernd auf eine grosse Production von Zellen eingestellt ist, was für das myeloide System nicht in dem Umfange zutrifft. Trotzdem ist aber das erythroblastische System das empfindlichere, da es auf Läsionen des Knochenmarks mit derartigen Toxinen sofort unreife Formen in die Blutbahnen sendet. Von einem passiven Mitausschwemmen der Erythroblasten aus dem Knochenmark, wie manche Autoren meinen (Lengemann), kann wohl keine Rede sein, da schon sofort nach den Injectionen und auf der Höhe der Leukopenie die Normoblasten etc. im Bute erscheinen.

Durch eine ausgebreitete Nekrose und Eiterung am Scrotum (Urininfiltration?) bekam der Hund eine neuerliche mässige Leukocytose und massenhaft Erythroblasten im Blut. Die Normoblasten, Megaloblasten, punctirten Erythrocyten wurden nach einigen Tagen wieder weniger zahlreich, dagegen hatte anhaltend das Leukocytenbild einen jugendlichen Charakter, die Uebergangsformen und Metamyelocyten waren zwischen 9 und 16 pCt. vertreten.

Eine neue Injection von 10 ccm Typhustoxin intravenös tödtete das abgezehrte Thier noch während der Injection.

Am interessantesten und typischsten für die Wirkung des Typhustoxins verlief folgender Versuch: Hund XVIII bekam zum erstenmal 6 ccm Typhustoxin intravenös. 1 Stunde nach der Injection bestand bereits eine sehr starke Leukocytenverminderung von 11200 auf 2800, die Leukopenie hielt den ganzen Tag in sehr beträchtlicher Weise an; am nächsten Tage bestand noch geringe Leukocytose, weiterhin normale Leukocytenwerthe. Die Polynucleären und die Lymphocyten blieben zu einander in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis. Die Leukopenie wurde eingeleitet durch einen Sturz der Neutrophilen und eine relative Zunahme (procentual) der Lymphocyten, die aber in ihrer absoluten Anzahl vermindert waren. Allmählich, bei noch ausgesprochener Leukopenie, erscheinen die Neutrophilen wieder, während die Lymphocyten bedeutend abnehmen. Die Leukocytose setzt sich fast nur aus Neutrophilen zusammen (92 : 3), trotzdem sie ausserordentlich niedrig war. Am 3. Tag post inject. ziemlich normales Verhältnis zwischen Neutrophilen und Lymphocyten. Die Eosinophilen und Uebergangsformen gehen zusammen, sie nehmen während der Leukopenie allmählich immer mehr ab, verschwinden also nicht plötzlich, erholen sich bei eintretender Leukocytose; die Eosinophilen zeigten gleichfalls deutlich erhöhte Werthe. Am 6. Tage post inject. sind die Verhältnisse wieder normal. Die kernhaltigen Rothen traten, wie zu erwarten war, sofort nach der

Injection in mässiger Menge auf; es erscheinen auch Megaloblasten und polychromatophile Erythroblasten, nach 10 Stunden sind sie schon weniger zahlreich, am nächsten Tage wieder ganz verschwunden.

14 Tage nach der ersten Injection bekam der Hund eine zweite Injection (wieder 6 ccm). Es trat zuerst nur geringe Leukopenie ein, die Leukocyten fielen von 17500 auf 12500; nach 4 Stunden wurde sie schon von einer beträchtlichen Leukocytose abgelöst. Die Neutrophilen waren hier procentualiter am meisten vermehrt, während die Lymphocyten (in ihrer absoluten Menge) gegen ihren Anfangswerth nicht verändert waren. Die Eosinophilen waren fast verschwunden, die Uebergangsformen zeigten sich wie immer unbeeinflusst, während zahlreiche Metamyelocyten und andere Jugendformen im Blutbild erschienen. Am nächsten Tage sehr hohe Leukocytose, mit Vorherrschen der Neutrophilen und vollständigem Ausfall der Eosinophilen. Es traten auch sofort nach der Injection wieder kernhaltige Rothe auf, theils polychromatophile Normoblasten, theils Megaloblasten, die am nächsten Tage bereits wieder ziemlich selten anzutreffen waren. Auf der Höhe der Leukocytose wurde das Thier getödtet, das Knochenmark zeigte deutlichen Reizzustand mit dem Ausdruck einer Hyperfunction (Näheres s. Protokoll).

Zusammenfassend lässt sich über die Wirkung des Typhustoxins auf das Blut der Hunde folgendes sagen: Das Typhustoxin intravenös einem Hunde injicirt, verursacht eine unmittelbar sich anschliessende Leukopenie. Die Dauer und die Intensität der Leukopenie richtet sich nach der Menge des injicirten Toxins. Bekommt das Thier eine zu grosse Dosis, so geht es im Stadium der Leukopenie 2—4 Stunden post inject. zu Grunde. Die Leukopenie dauert 6—9 Stunden oder hält während des ganzen Injectionstages an (Hund XVII). Sie erfolgt zwar plötzlich, wird aber erst allmählich stärker und erreicht 2—3 Stunden post inject. ihren tiefsten Punkt.

Wir müssen nach unseren Versuchen unterscheiden, ob das Thier zum ersten Mal oder wiederholte Male injicirt wird. Bei der ersten Behandlung gilt das vorhin Gesagte. Dagegen ist bei der zweiten Injection die Hypoleukocytose viel kürzer und geringer, die Hyperleukocytose viel stärker. Der Leukopenie folgt stets eine mässig hohe Leukocytose, die gewöhnlich am zweiten Tage ihren Höhepunkt, und bei wiederholten Injectionen besonders hohe Werthe erreicht (Hund XVII und VIII). Nach 5—6 Tagen sind die Leukocyten wieder auf ihrem normalen Werthe angelangt.

Hat ein Thier die Leukopenie überwunden, so ist damit noch nicht gesagt, dass es über das eingedrungene Gift Herr wird, wie Hund I zeigt. Das Thier bekam nach einer Injection von 10 ccm noch am selben Tage eine Leukocytose von 59 200. Die hohe Leukocytose und die massenhaft kernhaltigen Rothen beweisen, dass das Knochenmark alles aufbot, um mit dem Toxin fertig zu werden. Schliesslich wurden jedoch die Regulationsvorgänge insufficient und das Thier ging am nächsten

Lage zu Grunde. Die Leukocytenschwankungen sind fast nur durch das Verhalten der Zellen des myeloiden Systems bedingt. Die Lymphocyten steigen während der Leukopenie procentual, sind aber in ihrer absoluten Menge ziemlich gleich, eher constant etwas vermindert. Während der höchsten Leukocytose sind sie zweifellos immer absolut vermindert, so dass es den Anschein hat, als ob die Lymphocyten in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis gegenüber den Leukocyten stünden. Sind die Leukocyten sehr vermehrt, so sind die Lymphocyten gewissermaassen unterdrückt. Sicherlich ist das lymphoide System nicht so empfindlich gegen das Typhustoxin.

Die Leukopenie kommt durch eine functionshemmende Wirkung des Typhustoxins auf das myeloide System zu Stande, gerade dem Typhustoxin diese Eigenschaft in besonderem Grade unter den Bakterientoxinen zukommt. Das lymphatische System wird kaum getroffen. Dass bei der Spontaninfection des Menschen mit Typhus eine Lymphocytose besteht, erklärt einerseits die allein auf Kosten der Polymorphkernigen zu Stande gekommene Hypoleukocytose; ob hier, wie behauptet wird, eine specifische Affinität des Typhustoxins zu den Lymphocyten vorliegt, scheint uns nach unseren experimentellen Versuchen sehr fraglich, da hierbei niemals eine stärkere Lymphocytose beobachtet wurde, vielmehr stets das plötzlich stark afficirte myeloide Knochenmark die Haupterscheinungen macht.

Die Eosinophilen und Uebergangsformen sind sofort nach der Injection vermindert, nehmen dann noch mehr ab, besonders auf den Höhepunkten der Leukocytose sind sie sehr selten, ganz verschwunden waren die Eosinophilen nur zweimal (Hund XVII und XX). Die Eosinophilen erholen sich dann allmählich, besonders hohe Werthe erreichen sie nicht.

Die grossen Mononucleären und die Uebergangsformen sind bei der Leukocytose nicht betheiligt. Dagegen schiessen die Metamyelocyten bei sich erholender Leukocytose fast immer über die Norm hinaus, einmal bis zu 19 pCt. (Hund VIII), das Leukocytenbild bot in diesem Falle einen ausgesprochen jugendlichen Charakter. Unmittelbar fast nach jeder Injection traten auch kernhaltige Rothe auf: Normoblasten, theils polychromatophil, oft auch Megaloblasten, die sich im Laufe des Injectionstages noch vermehrten, dann allmählich wieder abnahmen und nach einigen Tagen verschwunden waren. Man kann die Schwere der Schädigung nicht sowohl aus dem Verhalten der Leukocyten, als aus dem massenhaften Erscheinen von Normoblasten und Megaloblasten im Blute, verbunden mit Polychromasie, schliessen (Hund IV).

Zu erwähnen ist noch die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes eines Hundes, der auf der Höhe der Leukocytose getödtet wurde. Das Knochenmark zeigte einen abnormen Reichthum an Zellen und vor Allem an jugendlichen Formen, wie Lymphoblasten und Myeloblasten, es bestand also ein deutlicher Reizzustand im Sinne der Regeneration.

Typhusversuche.

1. Kaninchen XX. 10. IV. 11 Uhr Injection von 1,0 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre, Metamyelocyten und Uebergangsform.	Mastzellen	Normoblasten	Temperatur
9. IV. 12,30 Uhr	8 500	60	35.	—	2	—		Keine Erhöhung.
10. IV. 10,00 „	9 200	57	29	3	2,5	8		
1,00 „	4 500	—	—	—	—	—		
4,30 „	6 400	85	10	3	1	1		
7,30 „	24 000	91	7	1,5	—	—		

2. Hund IV, Fox. 10. IV. 10 Uhr 45 Min. Injection von 10 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre, Metamyeolocyten und Uebergangsform.	Mastzellen bei Kaninchen	Normoblasten	Temperatur
9. IV. 4,00 Uhr	10 300	75	17	3	5	—	1	Collapstemperatur.
10. IV. 10,00 „	8 900	70	24	2,5	3	—	—	
12,45 „	6 200	—	—	—	—	—	—	
3,45 „	21 200	82	16	2	—	—	—	
6,45 „	36 700	84	15	1	0,5	—	—	
9,00 „	56 000	92	8	1	0,5	—	—	
11,00 „	59 200	94	4	0,5	1	—	$^4/_{100}$	
11. IV. 10,30 „	41 000	92	5	—	2,5	—	—	
1,00 „	34 800	—	—	—	—	—	—	

12. IV. 11,00 „ Exitus.

Bereits $1^1/_2$ Stunden nach der Injection viele Normoblasten und Megaloblasten.

10. IV. 3 Uhr 45 Min. Massenhaft Normoblasten und Megaloblasten, meist polychromatophil, auch polychromatophile Erythrocyten.

6 Uhr 45 Min. Noch etwas vermehrte Normoblasten.

9 Uhr. Gleich geblieben.

11. IV. 10 Uhr 30 Min. Besserung; wenig Megaloblasten, Polychromasie zurückgegangen.

3. Hund XX, Schnauz. 12. IV. 11 Uhr Injection von 5 ccm Typhustoxin.

12. IV. 10,00 Uhr	10 100	—	—	—	—	—	—	—
1,00 „	4 200	—	—	—	—	—	—	2,4° C.
2,45 „	7 400	—	—	—	—	—	—	Normal.
4,45 „	9 100	92	6	0,5	1	—	—	—
6,36 „	14 400	93	4	—	2	—	—	—
13. IV. 10,36 „	31 000	—	—	—	—	—	—	—
6,45 „	38 900	94	4	1	2	—	—	—
14. IV. 6,00 „	29 200	—	—	—	—	—		

2 Stunden nach der Injection einige Normoblasten und Megaloblasten, zum Theil polychromatophil.

Abends 6 Uhr 30 Min. Etwas mehr.

13. IV. Bedeutende Besserung, sehr wenig Normoblasten.

4. Hund XXIII, Fox. 13. IV. 11 Uhr 30 Min. Injection von 5 ccm Typhustoxin.

13. IV. 10,00 Uhr	18 100	86	11	1	2,5	—	—	Collapstemper.
12,45 „	3 200	—	—	—	—	—	—	

2,00 „ Exitus.

Autopsie: Im Coecum eine genau abgegrenzte stark entzündete, blauroth injicirte Stelle, Dünndarm und übriger Dickdarm vollkommen frei.

5. Hund VIII, Fox.

a) 1. V. 11 Uhr 30 Min. 5 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononuclöäre und Uebergangsform.	Myelocyten	Normoblasten	Temperatur in Grad C
. IV. 6,00 Uhr	9 400	—	—	—	—	—	—	—
. V. 9,30 „	10 200	—	—	—	—	—	—	—
12,45 „	**4 300**	—	—	—	—	—	—	— 0,4
2,30 „	**3 900**	—	—	—	—	—	—	+ 1,9
4,20 „	5 500	—	—	—	—	—	—	+ 0,9
7,00 „	7 100	80	—	—	—	—	—	+ 0,4
9,00 „	9 600	85	11	1,5	3	—	—	Normal.

$2^1/_2$ Stunden nach der Injection traten vereinzelte Normoblasten und Megaloblasten, theilweise polychromatophil, auf.

Abends 9 Uhr. Fast verschwunden.

b) 16. VII. 10 Uhr 45 Min. 6 ccm Typhustoxin.

. VII. 10,00 Uhr	17 500	77	11	7,5	5	—	—	—
12,30 „	**5 100**	72	**25**	2	0,5	—	$^{11}/_{100}$	+ 0,5
3,45 „	9 100	92	**3**	4	1	—	—	+ 2,4
6,30 „	26 800	—	—	—	—	—	—	+ 1,9
. VII. 10,45 „	**52 800**	95	1,5	0,5	3	—	—	—
7,00 „	40 200	89	2,5—3	0,5	8	—	—	—
5. VII. 10,30 „	27 200	84	5	1,5	7,5	—	—	—
6,30 „	28 100	85	5	0,5	10	—	$^{2}/_{100}$	—
9. VII. 11,00 „	19 300	74	5,5	2	**19**	1	—	—
6,00 „	18 600	75	5,3	1	19	—	—	—
0. VII. 12,30 „	19 500	75	4	1,5	19—20	1	—	—
6,00 „	21 400	72	6	1,5	18—20	—	—	—
1. VII. 11,00 „	17 500	70	8,5	2,5	17	2	3	—
2. VII. 10,00 „	13 300	75	8—9	5	11—12	—	$^{11}/_{400}$, 3 Megalobl.	—
3. VII. 4,00 „	12 000	74	9	4	13	—	$^{48}/_{300}$, 5 Megalobl.	—
4. VII. 12,00 „	16 500	76	8	2	13	—	$^{32}/_{200}$, 5 Megalobl.	—
5. VII. 10.00 „	18 500	83	4	2,5	10	—	$^{46}/_{400}$	—
6,00 „	20 100	84	4,5	2	9	—	$^{37}/_{300}$, 3 Megalobl.	—
3. VII. 12,00 „	16 900	—	—	—	—	—	—	—
7. VII. 11,00 „	16 000	84	4	2	9	—	—	—
9. VII. 12,00 „	18 500	78	6	1	15—16	—	—	—

1,20 Uhr 10 ccm intravenös. Exitus.

16. VII. 12 Uhr 45 Min. Einige reine und polychromatophile Normoblasten.

3 Uhr 45 Min. Deutlich vermehrtes Auftreten der meist polychromatophilen Normoblasten und Megaloblasten.

17. VII. 11 Uhr 45 Min. Normoblasten wieder bedeutend abgenommen. Starke Basophilie der Polymorphkernigen.

20. VII. Uebergangsformen stark vermehrt, viele Jugendformen unter den Polynucleären. Türck'sche und Rieder'sche Formen anscheinend vermehrt.

22. VII. Wieder starkes Auftreten von kernhaltigen Rothen, darunter Megaloblasten, punctirte Erythrocyten, Polychromasie, Hämoglobin **70**, Rothe **4 400 000**.

23. VII. Breite Nekrose um das Scrotum (Urininfiltration?). Vermehrung der Normo- und Megaloblasten, theils chromatophil. Polynucleäre mit verschiedenartigsten, verzerrten Kernen. Rothe **4 570 000**, Hämoglobin 65.

25. VII. Viele punctirte Erythrocyten. Kernhaltige Rothe zahlreich. Hämoglobin 75, Rothe 4 100 000.

27. VII. Sehr wenig Normoblasten, ziemlich viele punctirte Erythrocyten, viele Uebergangsformen. Polychromasie.

6. Hund XXII. 29. VII. 1 Uhr 30 Min. 8 ccm Typhustoxin.

		Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre, Metamyelocyten und Uebergangsformen	Normoblasten
29. VII.	12,30 Uhr	13 100	74	30	3,5—4	2,5	3
	3,00 „	**5 600**	37	**59**	3—4	—	—
	4,15 „	6 400	—	—	—	—	—
	4,15 „	Exitus.					

3 Uhr. Deutliche Vermehrung der kernhaltigen Rothen. Polychromasie, einige Myeloblasten.

4 Uhr 15 Min. Aus dem Herzblut: Herz schlug nicht, relative Lymphocytenvermehrung.

7. Hund XVII (Grau).

a) 4. VIII. 11 Uhr 30 Min. 6 ccm Typhustoxin.

		Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten
4. VIII.	10,00 Uhr	11 200	63	20	11	5	—	—
	12,30 „	2 800	50	**40**	4	3	—	—
	2,35 „	**2 300**	—	—	—	—	—	Einige.
	5,00 „	3 900	—	—	—	—	—	—
	7,00 „	4 300	**80**	18	0,5	1	—	—
	9,00 „	4 400	—	5—6	—	—	—	—
5. VIII.	10,00 „	**13 500**	**92**	3	1	4	—	$^2/_{200}$
	12,30 „	11 000	—	—	—	—	—	—
	1,00 „	11 300	90	4	1	4	—	—
6. VIII.	6,30 „	11 700	86	7—8	4	2	—	—
12. VIII.	4,00 „	11 500	68	19	6	2	4	—
13. VIII.	6,30 „	10 500	70	21	4	1	4	—
15. VIII.	10,00 „	12 500	77	16	3	1	2,5	—

b) 17. VIII. 12 Uhr 30 Min. 6 ccm Typhustoxin.

17. VIII.	11,00 Uhr	17 500	88	5	2,5	1,5	3	
	1,30 „	12 500	87	**9**	0,5	1,5	2	—
	5,30 „	**23 500**	**94**	3,5	**0,25**	**0,5**	1,5	$^{10}/_{300}$, 1 M.
18. VIII.	10,00 „	**40 500**	**95**	1,5—2	—	—	2,5	$^4/_{300}$, 1 M.

17. VIII. 2 Uhr 35 Min. Geringes, aber deutliches Auftreten von zum Theil polychromatophilen kernhaltigen Rothen, 1 Megaloblast. Eosinophile und Uebergangsformen sehr wenig, aber vorhanden.

4. VIII. 5 Uhr. Kernhaltige Rothe gleich geblieben, 1 Megaloblast. Polymorphkernige 1 : 1. Uebergangsformen und Eosynophile fast verschwunden.

9 Uhr. Wenige kernhaltige Rothe, fast nur Polymorphkernige.

5. VIII. 10 Uhr. Wenig Lymphocyten relativ und absolut. 1 kernhaltiges Rothes, basophil.

12 Uhr 30 Minuten. Kernhaltige Rothe fast verschwunden.

15. VIII. Ziemlich normal.

b) 17. VIII. Typhusbacillen + Antiserum + Complement injicirt.

In Folge der schon bestehenden Leukocytose ist die Leukopenie nur gering ausgefallen; Abends bereits 1 Stunde nach der Injection treten im Blut kernhaltige Rothe in pathologischer Menge auf, zum Theil polychromatophil, 1 Megaloblaste.

5 Uhr 30 Min. Schon weniger Normoblasten, die aber fast alle polychromatophil sind.

18. VIII. Auf der Höhe der Leukocytose getödtet.

Knochenmarkausstrich (aus Wirbel): Färbung May-Grünwald-Giemsa.

Sehr starker Zellreichthum, grosse Zellen von meist stark basophilem Charakter. Meistens Lymphoblasten, Myeloblasten, Promyelocyten, alle Uebergänge zu den Myelocyten mit gekörntem Protoplasma, letztere ziemlich wenig anzutreffen.

Eosinophile und neutrophile Polymorphkernige treten gegenüber den grossen unreifen Formen in den Hintergrund.

Zahlreiche kernhaltige Rothe, viele Myeloblasten darunter, meist auch von basophilem Protoplasma.

Die Lymphoblasten, Promyelocyten und Myelocyten haben meist 1—3 Kernkörperchen, von schon bläulich-violetter Farbe.

Deutlicher Reizzustand des Knochenmarkes mit dem Ausdruck einer Hyperfunction.

b) Colitoxine.

Bevor wir die einzelnen Versuche mit Colitoxinen besprechen, stellen wir nochmals fest, dass die früheren Forscher keinen principiellen Unterschied in der Wirkungsweise des Coli- und des Typhustoxins finden konnten. Colitoxin subcutan injicirt verursachte gegenüber Typhustoxin nur geringere und trägere Veränderung des leukocytären Blutbildes [Schlesinger (1), Studer (2)]. Die Leukocytose fiel im Allgemeinen etwas stärker aus [Bohland (10)]. Sehr oft wurde im Unterschied von Typhustoxinwirkung eine Lymphomatose beobachtet.

Unsere Versuche mit intravenösen Einspritzungen zeigten im Ganzen und Grossen ähnliche Resultate. Der 1. Hund (III), der intravenös 10 ccm Colitoxin bekam, ging am nächsten Tag zu Grunde, obwohl im Blutbild ausser zahlreichen Erythroblasten nichts Auffälliges zu finden war. Der zweite Versuch (Hund VI) lieferte ein typischeres Bild. Der Hund hatte 2 Stunden nach einer Injection von 5 ccm Toxin eine starke Leukopenie von 12 500 auf 4 900, die schon 1 $^1/_2$ Stunden später in eine Leukocytose von 33 700 umschlug und an demselben Tage noch 41 200 erreichte. Am nächsten Tage begannen die Leukocyten wieder zu sinken. Unter den einzelnen Leukocytenarten ist das übliche Vorherrschen der Neutrophilen mit völligem Fehlen der Eosinophilen bemerkenswerth. Nach 2 Tagen stellten sich die normalen Verhältnisse ein. Die Läsion des erythropoetischen Systems war am ersten und zweiten Tag an dem Auftreten von Normoblasten im Blute erkennbar.

Einen viel geringeren Ausschlag ergab die Blutuntersuchung des Hundes XXIV nach einer Injection von 5 ccm Toxin: Geringe Leukopenie mit folgender geringer Leukocytose. Erythroblasten wie Normoblasten und Megaloblasten wurden auch hier nicht vermisst.

Die übrigen Studien über die Wirkung der Colitoxine wurden alle an demselben Hund gemacht (Hund XI). Zuerst erhielt er intravenös mittelmässige Dosen in Pausen von ca. 10 Tagen. Dann wurden tägliche subcutane Injectionen von etwas höheren Dosen gemacht, einmal unterbrochen durch eine intravenöse von ebenfalls stärkerer Dosis (10 ccm). Unsere Absicht ging dahin, durch fortgesetzte Läsionen des Knochenmarkes dasselbe in Folge der erhöhten Anforderungen in einen chronischen Reizzustand zu versetzen, der vielleicht zu einem anhaltenden leukämieähnlichen Zustand führen würde.

Der Versuch verlief folgendermaassen: Der intravenösen Injection folgte 3 Mal eine 3 bis 4 stündige stärkere Leukopenie. 1 Mal bestand eine geringe Leukopenie, 1 Mal konnte aus äusseren Gründen nicht rechtzeitig gezählt werden. Die Leukocytose setzte immer bald ein, erreichte am nächsten Tage ihren Höhepunkt. Bei der 3. und 4. Injection erreichte sie ganz ausserordentlich hohe Werthe. Am 5. Tage war die Leukocytenzahl gewöhnlich normal. Die Leukopenie erfolgte mehr auf Kosten der Uebergangsformen als auf Kosten der Neutrophilen. Die Lymphocyten sind auf der Höhe der Leukocytose mehr oder weniger absolut vermindert, stark bei Injection a. u. c. Am 6. Tage haben die Lymphocyten annähernd ihre Normalwerthe wieder erreicht. Wichtig ist das Verhalten der Eosinophilen und Uebergangsformen incl. Metamyelocyten. Grosse Mononucleäre, Uebergangsformen, Metamyelocyten sind in den folgenden Fällen in einer Rubrik eingereiht. Die Eosinophilen nehmen mit Einsetzung der Leukopenie ab, bleiben absolut vermindert bis die Leukocytose zurückgeht, dann nehmen sie stark zu, das 2. Mal bis zu 8 pCt. Diese Eosinophilie ist bei der neuen Injection, also nach 10 Tagen, immer noch deutlich vorhanden. Genau so verhalten sich die Uebergangsformen und Metamyelocyten, sie nehmen zwar während der Leukopenie und Leukocytose nicht so stark ab, erreichen aber bei zurückgehender Leukocytose sehr hohe Werthe, bei der 4. Injection 11 pCt. Zusammen mit der jedes Mal durch eine Injection gesetzten Läsion des erythropoetischen Systems — es zeigen sich immer Normoblasten, einige Mal Megaloblasten, theilweise von polychromatophilem Charakter sofort nach der Injection und während der folgenden 1 bis 2 Tage — scheint das Auftreten von jugendlichen Leukocyten ein klarer Beweis für die functionshemmende, dann reizende Wirkung des Toxins auf das Knochenmark.

Die subcutanen Injectionen wurden tagtäglich 14 Tage lang vorgenommen. Es wurden 9 bis 10 ccm Toxin injicirt. Dadurch gelang es, den Hund auf einer Leukocytose zwischen 20 000 und 29 000 zu erhalten. Wurde in den nächsten Stunden post inject. untersucht, so konnte eine geringe Abnahme der Leukocyten, ein Mal von 28 000 auf 20 000 festgestellt werden. Nach der intravenösen Injection, die zwischen die 9. und 10. subcutane Injection eingeschoben war, trat prompt eine starke Leukopenie auf, bei der die Leukocyten von 24 200 auf 6 900 sanken; die Leukopenie machte bald einer Leukocytose von 29 500 Platz. Wichtig ist, dass die Lymphocyten bei dieser anhaltenden Leukocytose zwar procentualiter vermindert waren, aber absolut ziemlich normale Werthe aufwiesen, im Gegensatz zu den intravenösen Injectionen, wo auf der Höhe der Leukocytose die Lymphocyten absolut vermindert sind. Nur bei der nach der ersten Injection eingetretenen Leukocytose und ebenso bei der Leukocytose nach der eingeschobenen intravenösen Injection sind sie absolut vermindert. Es wirkt eben sowohl das Typhus- wie das Colitoxin functionshemmend auch auf das lymphatische System, und zwar später wie auf das Knochenmark. Nach subcutanen Injectionen kommt diese Wirkung im Allgemeinen nicht zur Geltung. Die Eosinophilen und Uebergangsformen, die bei Beginn der subcutanen Injectionen

ganz abnorm hohe Werthe ergaben, sind während der ganzen Dauer der erzeugten Leukocytose vermindert, meistentheils auch gegenüber den Normalwerthen. Die Eosinophilen erholten sich erst nach der letzten Injection, erreichten am 6. Tag, wo auch die Leukocytenzahl die Norm erreicht hat, 6 pCt. Die Uebergangsformen und Metamyelocyten steigen schon nach der intravenösen Injection an und erreichen am 6. Tag nach der letzten subcutanen Injection auch 6 pCt. Man sollte meinen, dass bei andauernd erhöhten Leistungen aus dem Knochenmark schliesslich mehr jugendliche Formen ausgeschwemmt werden. Warum das bei Hund XI nicht der Fall war, ist nicht so leicht zu erklären. Das Knochenmark passt sich eben den erhöhten Anforderungen an und bringt es fertig, nur reife Leukocyten in grosser Menge in die Blutbahn zu schicken. Die Uebergangsformen, grossen Mononucleären und Eosinophilen, die meistens zusammengehen, waren aber bei der anhaltenden Leukocytose fast bis zum Schluss absolut vermindert. Der erythropoetische Apparat bleibt während der ganzen subcutanen Injectionsperiode fast vollkommen unberührt, auch nach der intravenösen Injection mit einer reichlichen Dosis (10 ccm) treten keine vermehrten Normoblasten und keine Megaloblasten im Blut auf, was bei den übrigen intravenösen Injectionen mit Peptonen oder Bakterientoxinen regelmässig zu beobachten war. Bei einem Thier, das schon länger eine Leukocytose hat, kommt eben das subcutan injicirte Toxin in zu abgeschwächter Form an die blutbildenden Organe. Auch eine intravenöse Injection kann in diesem Stadium das erythropoetische System nicht weiter lädiren. Vielleicht liegt hier eine Anpassung des erythropoetischen Systems an das Toxin vor.

Leider bekam der Hund wiederholt an den Injectionsstellen Abscesse, die aber ohne irgend welche stärkere Schmerzhaftigkeit und Entzündungserscheinung nach Incision glatt und schnell heilten. Der Hämoglobingehalt war am Schluss der Injectionsperiode 70 pCt. Am Blutbild tauchten wieder kernhaltige Rothe auf.

Zusammenfassend ergaben unsere Colitoxinversuche an Hunden Folgendes: Einmalige intravenöse Injection von mässigen Colitoxinmengen erzeugt beim Hunde eine geringe Leukopenie von kurzer Dauer — 2 bis 3 Stunden. Die Leukocytose ist von wechselnder Höhe. Eine Lymphocytose, also eine absolute Vermehrung der Lymphocyten konnte nicht beobachtet werden. Das erythropoetische System geräth sofort nach der Injection in einen Reizzustand, der bis zu dem nächsten Tag anhält.

Nach wiederholten Injectionen an demselben Thier zeigt sich kein wesentlicher Unterschied im Verhalten der Leukopenie und der Leukocytose. Die Lymphocyten sind auf der Höhe der Leukocytose absolut vermindert. Jeder Versuch endigt mit deutlich erhöhten Werthen der Eosinophilen und Uebergangsformen, darunter vor Allem der Metamyelocyten, die bis zum Beginn einer neuen Injection anhalten. Unmittelbar nach der Injection sind sie absolut vermindert. Die Empfindlichkeit des erythropoetischen Systems gegen Colitoxin ist gering

und nimmt bei wiederholten Injectionen ab. Nach täglichen subcutanen Injectionen von etwas erhöhten Dosen erzielt man eine dauernde mittelhohe Leukocytose mit geringen Schwankungen; wenn bald nach der Injection gezählt wird, so ist auch hier ein geringer Leukocytensturz zu constatiren. Das lymphatische und erythropoetische System bleibt ziemlich unberührt, die Uebergangsformen und Eosinophilen sind vermindert. Letztere beiden Formen und Metamyelocyten erreichen erst höhere Werthe, wenn weitere Injectionen ausgesetzt werden.

Colitoxine.

1. Hund III (Dackel). 10. IV. 11 Uhr Injection von 10 ccm Colitoxin.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
9. IV. 6,00 Uhr	13 200	77	16	5	1	1	—
10. IV. 10,00 „	10 500	81	13	5	1,5	—	—
12,30 „	11 200	—	—	—	—	—	+ 0,7

10. VI. 1 Uhr 30 Min. Exitus.

12 Uhr 30 Min. ziemlich viele kernhaltigen Rothen, darunter Megaloblasten, Polychromasie.

2. Hund VI (Schnauz). 12. IV. 11 Uhr 5 ccm Colitoxin.

12. IV. 10,00 Uhr	12 500	—	—	—	—	0	—
1,00 „	4 900	—	—	—	—	—	— 1,2
2,45 „	33 700	—	—	—	—	—	+ 2,2
4,45 „	34 200	95	4,5	1,5	—	—	—
6.30 „	41 200	95	3	0	1,5	2/100	—
13. IV. 10,30 „	35 400	96	—	—	—	—	—
7,00 „	28 200	93	4,5	1	—	—	—
19. IV. 6,30 „	18 600	88	8	1,5	3	—	—

12. IV. 1 Uhr $1^1/_2$ Stunden nach Injektion vereinzelte kernhaltige Rothe, Polychromasie; vor der Injection waren keine kernhaltigen vorhanden. 6 Uhr 30 Min. immer noch vereinzelte kernhaltige Rothe, keine Myeloblasten.

13. und 14. IV. keine Normoblasten mehr.

3. Hund XXIV. 1. V. 11 Uhr 5 ccm Colitoxin.

30. IV. 7,00 Uhr	9 400	66	25	4	6	—	—
1. V. 10,30 „	11 200	71	22	3	4	—	—
12,45 „	7 400	—	—	—	—	—	+ 1,3
4,30 „	8 800	—	—	—	—	—	+ 0,8
7,00 „	8 900	79	15	2	4	—	—
9,15 „	16 200	82	12	2	3	—	—

Sofort nach Injection blutiger Stuhl. Normal einige Normoblasten.

2 Uhr 30 Min. Normoblasten treten häufiger auf, auch einige Megaloblasten, keine Polychromasie.

7 Uhr auch einige polychromatophile kernhaltige Rothe, keine Megaloblasten

9 Uhr Normoblasten noch etwas vermehrt.

4. Hund XI (schwarzer Fox).

a) 30. V. 12 Uhr 30 Min. 6 ccm Colitoxin intravenös.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
30. V. 11,00 Uhr	9 300	75	20	2	2	—	—
2,15 „	**5 200**	75	19	0	2½	—	+ 1,2
5,00 „	13 200	—	—	—	—	—	+ 1,6
7,00 „	14 400	89	7	1	3 pCt.	—	+ 0,4
31. V. 9,30 „	23 000	92	6	1	2	—	+ 0,5
7,00 „	**27 100**	**93**	4	1	2	—	—
1. VI. 2,30 „	24 100	86	8	4	1,5	—	—
2. VI. 6,15 „	11 900	65	27	3,5	3	—	—
3. VI. 3,45 „	11 500	61	30	5	4,5	—	—

30. V. 2 Uhr 15 Min. Auftreten von einigen Normoblasten, die bis abends an Menge gleich bleiben.

31. V. 9 Uhr 30 Min. 1 kernhaltiges Rothes gesehen.

1. VI. 12 Uhr 36 Min. Normoblasten verschwunden.

b) 8. VI. 12 Uhr 45 Min. 9 ccm Colitoxin.

8. VI. 12,20 Uhr	12 200	70	17	7	5	—	—
3,00 „	10 200	82	11	4	**0**	—	+ 2,1
6,00 „	**22 600**	**90**	4,5	2,5	1,5	—	+ 1,2
9. VI. 10,30 „	31 500	62	4	2	2,5	—	+ 0,3
6,20 „	**32 200**	**95**	4	1	0,5	—	—
10. VI. 12,00 „	20 200	85	8,5	3	2	—	—
11. VI. 11,00 „	14 200	81	11	4	3	—	—
12. VI. 10,00 „	12 500	73	15	8	3,5	—	—

8. VI. Vor Injection einige Normoblasten, 3 Uhr ganz vereinzelte, 6 Uhr vermehrt, theils polychromatophil.

9. VI. 10 Uhr wenig kernhaltige Rothe, einige Megaloblasten. 6 Uhr 20 Min. keine Polychromatophilen mehr.

11. VI. keine kernhaltigen Rothen.

12. VI. desgl.

c) 17. VI. 12 Uhr 45 Min. 7 ccm Colitoxin.

17. VI. 11,00 Uhr	13 600	74	16	5	4	3	—
3,00 „	**6 500**	78	17	5	—	—	+ 2,5
6,30 „	**29 000**	**92,5**	5	**0,5**	2,5	—	+ 1,3
18. VI. 7,00 „	25 300	85	7	3	4	—	—
1,00 „	27 900	83	10	2	4	—	—
6,15 „	29 000	84	9	2,5	4	—	—
19. VI. 12,00 „	24 500	83	6	5	5,5	—	—
6,30 „	19 200	80	11	4	5,5	—	—
20. VI. 10,00 „	18 400	78	13	4	6	—	—
21. VI. 1,00 „	16 800	80	4	3,5	**11**	1	—
22. VI. 10,00 „	18 200	82	5	2,5	10	2	—
23. VI. 6,00 „	14 200	72	13	**6**	9	—	—

17. VI. Schon vor Injection einige kernhaltige Rothe, die bereits um 3 Uhr 45 Min., 2 Stunden nach Injection, vermehrt waren; 6 Uhr 30 Min. abends ebenso, Polychromasie.

18. VI. ganz vereinzelte Normoblasten.

19. VI. keine Polychromasie; keine kernhaltigen Rothen. Hgl. und Anzahl der Rothen nicht vermindert.

d) 26. VI. 1 Uhr. 7 ccm Colitoxin.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Normoblasten	Temperat. °C.
26. VI. 11,20 Uhr . . .	12 500	76	12	4	7	12	—
3,15 „ . . .	**5 800**	80	13	3	2,5	desgl.	+ 0,9
5,15 „ . . .	**16 500**	94	2	1	2	—	+ 1,6
7,00 „ . . .	29 600	92	4	1	2,5	—	—
27. VI. 9,45 „ . . .	**46 500**	92	4	1	2,5	—	—
3,00 „ . . .	49 500	91	5,5	1	3	—	—
7,00 „ . . .	40 500	84	8,5	2	6,5	—	—
28. VI. 10,00 „ . . .	34 500	83	4	3	**9**	—	—
29. VI. 12,00 „ . . .	19 600	78	8	**6**	7,5	—	—
30. VI. 10,00 „ . . .	18 200	83	10	2	5	—	—
1. VII. 6,00 „ . . .	13 900	80	11	4,5	4,5	—	—

26. VI. Schon vor Injection einige kernhaltige Rothe, die sich aber bereits 2 Std. post injection. deutlich vermehren, 7 Uhr theilweise polychromatophil.
27. VI. 9 Uhr kernhaltige Rothe noch deutlich vermehrt, keine Polychromasie. 7 Uhr keine pathologische Normoblastenvermehrung.

e) 5. VII. 1 Uhr 30 Min. 9 ccm Colitoxine.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Normoblasten	Temperatur °C
5. VII. 4 Uhr	11 600	80	11	4	4	—	+ 1
7 „	30 200	**94**	3	2	1	—	— 0
6. VII. 10 „	**55 800**	90	4	1	5	—	—
7. VII. 12 „	27 500	83	7	5	4,9	—	—
8. VII. 12 „	20 900	74	11	**7,5**	**9**	—	—
9. VII. 3 „	8 300	75	13	**7**	6	—	—

3. VII. 4 Uhr. Einige Normoblasten.
6. u. 7. VII. Nur ganz vereinzelte Normoblasten.

f) Ausgedehnte subcutane Injectionen von Colitoxinen.

12. VII. 10 Uhr 7 ccm subcut.	9,30 Uhr	13 200	69	13,5	**10,5**	1,5	—	—
	3,00 „	**27 200**	**91**	**2—3**	**6**	**1—2**	2	0,
13. VII. 11 Uhr 8 ccm.	10,30 „	20 600	89	4	3,5	4	3	—
	6,15 „	21 300	92	4	1	3	2	0,
14. VII. 10 Uhr 9 ccm subcut.	12,30 „	**14 500**	92	3,5	1,5	2		—
	6,30 „	19 200	93	5,5	0	1,5	—	—
15. VII. 11 Uhr 8 ccm.	10,00 „	20 600	87	10	2,5	1	1	—
16. VII. 11,50 Uhr 9 ccm.	10,00 „	19 400	86	7,5	4	2	0	—
	3,30 „	18 500	88	8	1,5—2	2	0	—
	6,30 „	20 500	87	7,5	2—3	2,5	—	—
17. VII. 10,30 Uhr 10 ccm.	10,00 „	21 500	92	5	2	1	—	—
	12,30 „	24 400	—	—	—	—	—	1,
	7,30 „	26 700	93	5	0,5	1—2	—	0,
18. VII. 11 Uhr 10 ccm.	10,20 „	23 700	90	8,5	1	1	—	—
	6,30 „	25 500	91	6	1	1	—	—
19. VII. 10,30 Uhr 9 ccm	10,00 „	28 500	87	8	3,5	3	1	+ 0
	1,00 „	**20 800**	—	—	—	—	—	—
	6,00 „	22 100	87	8	1,5	3	—	+ 0
30. VII. 12,30 Uhr 10 ccm	12,00 „	23 300	87	8,5	1	3,5	1	—
	6,00 „	31 200	86	7	2,7	2,5 [1 pCt.]	—	—

16. VII. Derbe Infiltration ohne Schmerzhaftigkeit rechts am Thorax.
17. VII. Infiltration zurück.
20. VII. Am Thorax an einer Injectionsstelle ein Abscess, absolut schmerzlos; Incision: ...er, seröser Eiter.
NB.! Nie eine pathologische Normalblastenvermehrung.

g) 21. VII. 1 Uhr 9 ccm Colitoxine intravenös.

		Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen		Normoblasten	Temperatur °C.
	11,00 Uhr	24 200	82,5	10,5	2,7	4,2	—		—
	3,00 „	**6 900**	89	6	2,5	1,5	—	—	+ 2,0
	6,30 „	29 500	93	4	0	2,73	—	0	0,1
...II. 10,30 Uhr 10 ccm subcut.	11,00 „	25 600	85	10	1,5	4	—	—	—
	3,30 „	26 600	82	10	1	6,5	—	—	—
...II. 11,00 Uhr 10 ccm subcut.	10,00 „	29 700	86	8	1	4	—	—	—
	6,00 „	25 000	88	7	1,5	4	—	—	—
...II. 10,00 Uhr 8 ccm subcut.		—	—	—	—	—	—	—	—
...II. 10,00 Uhr 10 ccm subcut.	12,00 „	22 500	87	8,5	1,5	2,5	—		—
	5,30 „	23 000	88	8	1	3	Hgl. 75	—	—
...II.	9,30 „	22 400	85	8	5	2	—	—	—
...II.	10,30 „	18 600	83	8	3	4	—	$^{10}/_{400}$	—
...II.	11,00 „	21 500	80	12	2	**6**	—	einige	—
...VIII.	10,00 „	9 500	73	14	**6**	**6**	Hgl. 70		—
	6,00 „	11 600	—	—	—	—	—	—	—
...VIII.	6,00 „	10 400	—	—	—	—	Hgl. 75	—	—

26. VII. Keine weitere Injektion.
29. VII. Neuer, ziemlich grosser Abscess am rechten Schulterblatt, nicht schmerzhaft. ...sion: ganz dünner Eiter, kein Febris.
31. VII. Alle Wunden heilen vorzüglich.

c) Staphylokokkentoxine.

Von den Versuchen mit Staphylokokkenendotoxinen ist der erste nicht eindeutig verwerthbar. Der Hund bekam am 2. Tag post inject. eine starke Entzündung an der Operationswunde, die nicht ohne Einfluss auf das Leukocytenverhalten blieb. Immerhin ist wichtig, dass nach beiden Injectionen nur eine sehr geringe Leukopenie eintrat. Sofort nach der Injection hatte Hund XXV reichlich Normoblasten und Megaloblasten von theils polychromatophilem Charakter. Im Blute fanden sich ferner Metamyelocyten und Myelocyten, daneben etwas vermehrte Uebergangsformen. Der Hämoglobingehalt war 65. Das Thier ging während einer neuen Injection von Typhustoxin zu Grunde.

Hund XVIII, der 4 ccm intravenös erhielt, liess die Wirkung des Staphylokokkentoxins besser verfolgen: ganz unbedeutende Leukocytenabnahme nach der Injection, 3 Stunden post inject. bereits eine ausserordentlich hohe Leukocytose von 54 800. Die Leukocytose blieb an diesem Tage noch in derselben Höhe bestehen, im Laufe des nächsten Tages nahm sie sehr stark, bis auf 16 500 ab. Die Leukocytose setzte sich fast nur aus Neutrophilen zusammen, die Lymphocyten waren correspondirend absolut bedeutend vermindert. Am 2. Tag erholten sich die Lymphocyten wieder. Man ist versucht, ein bestimmtes

Gleichgewichtsverhältniss zwischen Lymphocyten und Neutrophilen anzunehmen; steigen die Neutrophilen über eine bestimmte Höhe, dann leiden die Lymphocyten, steigen die Lymphocyten, dann fallen die Neutrophilen. Dass das Staphylokokkentoxin erst allmählich funktionshemmend auf den lymphatischen Apparat wirkt, während das Knochenmark sich sofort von dem erlittenen Shock wieder erholt, wäre eine Erklärung. Die Eosinophilen sind während der hohen Leukocytose verschwunden, sonst nur vereinzelt vorhanden. Dagegen nehmen die Uebergangsformen und vornehmlich die Metamyelocyten bei fallender Leukocytose in erheblichem Maasse zu, während sie bei hoher Leukocytose im Blut sich sehr selten zeigen. Das Blutbild macht bei ausgehender Leukocytose einen ausgesprochen jugendlichen Eindruck. Auch die Polynucleäre sind zum grossen Theil noch nicht neutrophil, ein Fünftel derselben zeigt noch Affinität zu basischen Farbstoffen. Merkwürdiger Weise treten keine Normoblasten im Blut auf. Das Staphylokokkentoxin schädigt das Knochenmark offenbar in der von uns angewandten Menge weniger wie Coli- und Typhustoxin. Es tritt fast keine Leukopenie auf; die reizend-chemotactische Wirkung der gewöhnlichen Eitererreger kommt sofort zur Geltung. Das Knochenmark passt sich zwar anfangs den hohen Anforderungen an, muss aber bald zu unfertigen Formen, ja sogar zu Myelocyten greifen.

Aehnlich verlief die Wirkung nach einer intravenösen Injection von 4 ccm Friedländer-Bouillon-Toxin. Keine Leukopenie, reine neutrophile Leukocytose, 2 Stunden nach der Injection bei schon bestehender Leukocytose reichlich kernhaltige Rothe, die im Lauf des Tages sogar noch zunehmen und am 3. Tag zur Norm zurückkehren. Wie nach Staphylokokkentoxininjection auch hier relativ schnelle Erholung von der zugefügten Schädigung (am 3. Tage).

Staphylokokkeneiweiss.

1. Versuch. Hund XXV. 30. VII. 1910, mittags 1 Uhr Injection von 8 ccm.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten	Temperat. °C.
30. VII. mitt. 12,00 Uhr	11 700	74	16	2	1	—	0	—
nachm. 2,45 „	**8 000**	85	12	1	1,5	—	$^{14}/_{300}$	+ 1,7
„ 5,15 „	14 500	**88**	7	1	1	3	$^{4}/_{200}$	+ 1,3
„ 7,30 „	16 900	—	—	—	—	—	—	+ 0,7
31. VII. morg. 10,00 „	21 000	87	7	2	2	2,5	$^{3}/_{200}$	—
abend. 7,00 „	26 500	80	13	1,5	1	5	$^{4}/_{400}$	—
1. VIII. morg. 10,30 „	20 500	75	16	3	2	2,5	$^{5}/_{500}$	—
3. VIII. abend. 7,00 „	18 700	83	12	2	2	3	—	—

30. VII. 2 Uhr 45 Min. deutliche Vermehrung der kernhaltigen Rothen, Myeloblasten und Polychromasie. 5 Uhr 15 Min. bereits wieder Abnahme der kernhaltigen Rothen.

31. VII. Leichte Entzündung der Halswunde.

1. VIII. Reichliche polychromatophile Normocyten, 1 Megaloblast, Hämoglobingehalt 65 pCt., Myelocyten 1 pCt.

3. VIII. Keine Polychromasie und keine Megaloblasten. Wunde gut heilend.

Hund XVIII. 4. VIII. 1910, vormittags 11 Uhr 30 Min. 4 ccm Staphylokokkentoxin.

	Gesammt-Leukocytenzahl	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Myelocyten
VIII. vormitt. 10,00 Uhr	9 900	67	29	1	1—2	3	—
nachm. 12,30 „	8 500	—	—	—	—	—	—
„ 2,30 „	**54 800**	97	2	—	1/2	—	1/2
„ 6,00 „	50 500	97,5	2	—	1	—	1
„ 7,00 „	53 200	97	3	—	1	—	1
VIII. vormitt. 10,00 „	32 200	87	7	—	2	3	1
nachm. 12,30 „	34 200	84	9	—	1,5	4,5	1/2
„ 7,00 „	16 500	82	8	1	2	6	2
VIII. 6,00 „	19 600	81	14	0	1	3	1/2

5. VIII. 1/5 junge Polymorphkernige mit mehr oder weniger basophilem Protoplasma.

Friedländer-Pneumokokkenbacillentoxine.

1. Kaninchen XV. 22. III. 11 Uhr Injection.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Mastzellen	Normoblasten	Temperat. °C.
22. III. 11 Uhr	9 500	—	—	—	—	—	—	—
1 „	900	—	—	—	—	—	—	—
2 „	10 000	—	—	—	—	—	—	+ 1,1
4 „	10 000	—	—	—	—	—	—	—
5 „	12 000	—	—	—	—	—	—	+ 0,5
6 „	14 000	—	—	—	—	—	—	—
25. III. 9 „	13 000	70	12	4	8—9	4	—	+ 1,2
11 „	15 000	70	16	2	**11**	—	—	—
24. III. 6 „	16 000	70	21	1,5	8	0,5	12	normal

22. III. 6 Uhr deutliches Auftreten von kernhaltigen Rothen.

25. III. 9 Uhr kernhaltige Rothe stark vermehrt, theils polychromatophil, einige Myelocyten.

2. Hund II (Schnauz). 23. III. 12 Uhr 30 Min. 4 ccm Friedländer

23. III. 11 Uhr	12 500	80	2	3	8	—	—	—
3 „	**28 000**	**90**	3	1	2	—	!	+ 2,5
5 „	23 000	**95**	1,5	0	6	—	8/200	+ 1
24. III. 11 „	28 000	90	1,5	0	5	—	3/200	—
4 „	30 000	85	10	2	1	—	3	normal
26. III. 12 „	14 500	80	17	1 2/3	2,5	—	einige	—

23. III. 3 Uhr 2 Std. post inj. bereits deutliche Vermehrung der kernhaltigen Rothen, die sich bis abends noch steigern, am nächsten Tage schon abnehmen, am dritten Tage zur Norm zurückkehren.

d) Tuberkelbacillenendotoxine.

Veränderungen der Leukocyten nach Einverleibung von Tuberkelbacillenendotoxin sind in der Literatur verhältnissmässig wenig mitgetheilt. Krawitz und Zappert beobachteten, dass nach Tuberculininjectionen beim Kaninchen Eosinophilie und vorübergehende Mastzellenvermehrung auftrat.

Wir stellten 3 Versuche mit Tuberkelbacillenendotoxin an. Ein nicht vorbehandelter Hund (XXVI) bekam intravenös 0,1 g zerriebene Tuberkelbacillen-Höchst. Die Wirkung war eine ausgesprochene. 2 Stunden post inject. eine starke Leukopenie von 2100, normal 11 700. Nach weiteren 2 Stunden 4300. Nach 6 Stunden war die Leukopenie vorüber und ging in Leukocytose über, die am nächsten Tage ihren Höhepunkt erreichte, dann allmählich abnahm und am 4. Tag zur Norm zurückkehrte. Die Leukopenie erfolgte wie immer zum grossen Theil auf Kosten der Neutrophilen, aber auch auf Kosten der Lymphocyten, die um die Hälfte absolut abgenommen hatten, obwohl ihre Procente stiegen. Die Neutrophilen erholten sich schon während der Leukopenie, die Lymphocyten nahmen noch weiter ab, so dass in dem Stadium, wo die aufsteigende Curve der Leukocytose die normale Anzahl passirte, die Neutrophilen ihren höchsten Werth, 97 pCt., die Lymphocyten ihren tiefsten, 1,5 pCt., inne hatten. Von hier aus nahmen die Neutrophilen langsam ab, die Lymphocyten langsam zu, beide erreichten am vierten Tag annähernd ihre Normalwerthe.

Für eine starke Affection der blutbildenden Apparate spricht auch das Verhalten der Eosinophilen und Uebergangsformen zusammen mit den Metamyelocyten. Während der Hypoleukocytose deutliche absolute Abnahme, die sich bis zur beginnenden Leukocytose steigert. Von dem Höhepunkt der Leukocytose starke Zunahme beider Leukocytenformen, die Eosinophilen bleiben zuerst noch etwas im Hintertreffen. Am 4. Tage erreichen die Uebergangsformen (incl. Metamyelocyten) die erstaunliche Höhe von 20 pCt. bei normaler Leukocytenmenge, die Eosinophilen 5,5 pCt., am 4. Tag post inject. sogar 8 pCt. Die Vermehrung trifft ausschliesslich die Metamyelocyten, während die grossen Mononucleären und eigentlichen Uebergangsformen anfänglich bis zum Höhepunkt der Leukocytose vermindert sind und dann normale Werthe aufweisen. Das Protoplasma der Polynucleären hat auch zum grossen Theil vom 3. Tag an einen basophilen Charakter. Es besteht also ein sehr starker Reizzustand des Knochenmarks, das, um die normale Leukocytenanzahl im Blute zu erhalten, nach der gesetzten Läsion und dadurch nöthigen Ueberproduction zu unreifen Formen greifen muss. Warum die Eosinophilen in so reichlicher Menge im Blute erscheinen, ist freilich dadurch nicht erklärt. Auch das Gleichgewicht des erythropoetischen Apparates ist gestört, es treten am Tage der Injection reichlich Normoblasten und einige Myeloblasten auf. Die hier beschriebenen Veränderungen des Blutbildes in Folge Tuberkelbacillenendotoxin-Wirkung sind so markante, dass sie genau so gut auch durch eine entsprechende Dosis Typhustoxin erzeugt sein könnten. Nur die Leukopenie ist im Vergleich zur Wirkung des Typhustoxins etwas kurzdauernd.

Die folgenden zwei Tuberkelbacillenversuche wurden an demselben Hunde angestellt. Beim ersten Versuch bekam der Hund (XIX) 0,01 g frische getrocknete Tuberkelbacillen. Ausser einer ganz beträchtlichen Leukocytose, die 5 Stunden post inject. einsetzend, am nächsten Tage noch anhielt und am 4. Tage wieder abgeklungen war, ist noch die Zunahme der Uebergangsformen, besonders der Metamyelocyten gegen

en Anfangswerth bemerkbar. Die zweite Injection geschah 7 Tage darach mit 0,1 g zerriebener Tuberkelbacillen und ergab ungefähr dasselbe ie Versuch mit Hund XXVI. Nach kurz dauernder geringer Leukopenie rat eine Leukocytose auf, die am 4. Tag post inj. verschwunden war. Während der Leukocytose bestand anfangs absolute Verminderung der ymphocyten, die sich schon am 3. Tag erholten. Die Metamyelocyten, eniger die Uebergangsformen, ebenso die Eosinophilen erreichen bei ausehender Hyperleukocytose hohe Werthe, während sie vorher, von dem ugenblick der Injection an, spärlich vorhanden waren. Am 4. Tag rreichten die Uebergangsformen 13 pCt., davon 9 pCt. Metamyelocyten, ie Eosinophilen 7 pCt. bei normaler Leukocytenanzahl. Diese hohen Verthe gingen in den nächsten Tagen wieder zurück.

Wie bei dem anderen Versuch mit zerriebenen Tuberkelbacillen Hund XXVI) traten auch hier bald nach der Injection reichlich kernaltige Rote auf, die im Lauf des Tages noch ziemlich reichlich nachveisbar waren und in den nächsten Tagen verschwanden. Vor der Inection, sei ausdrücklich bemerkt, führte der Hund keine Erythroblasten n seinem Blute.

Versuche mit Tuberkelbacillen-Endotoxin.

2. Hund XIX.

) 6. VIII. 12 Uhr 30 Min. Injection von Tuberkelbacillen-Endotoxinlösung (0,01 g rische zwischen Fliesspapier getrocknete Tuberkelbacillen mit specifischem Serum und Complement behandelt).

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten
6. VIII. 12,00 Uhr	12 300	65	22	6	2	5	—
3,00 „	10 200	**90**	6	0,5	1 [1 pCt.]	1,5	—
5,30 „	**31 500**	94	3	—	2,0	1	1
7. VIII. 10,00 „	**31 500**	—	—	—	—	—	—
5,00 „	27 000	87	6	4	1	2	1
7,00 „	26 000	—	—	—	—	—	—
8. VIII. 4,00 „	16 000	—	—	—	—	—	—
2. VIII. 11,00 „	11 200	79	7	4,5	2	7	—

) 13. VIII. 12 Uhr 15 Min. Injection von 0,1 g zerriebener Tuberkelbacillen (Höchst).

3. VIII. 10,00 Uhr	14 000	79	9	5	1	5	—
1,00 „	8 200	—	—	—	—	—	—
3,00 „	7 900	81	14	2	2,5	0,5	$^{8}/_{200}$
5,00 „	15 000	92	4,5	—	2,5	1	$^{8}/_{300}$
6,30 „	**21 500**	**93**	2,5	**0,5**	**3**	1,5	$^{4}/_{300}$
4. VIII. 10,00 „	15 000	86	6	2	1,5	3,5	2
5. VIII. 11,00 „	13 700	69	15	**5**	3	**8**	—
6. VIII. 11,00 „	10 900	70	10	7	4	9	—
7. VIII. 10,00 „	11 800	77	9	4	2,5	8	—
9. VIII. 12,00 „	8 200	74	19	1,5	0,5	5	—
0. VIII. 10,00 „	7 800	72	18	3	1,5	6	—
6,30 „	9 500	76	17	2	0,5	4	Hgl. **75**
1. VIII. 10,30 „	8 800	—	—	—	—	—	—

a) 6. VIII. 3 Uhr viele jugendliche Formen von Polynucleären.

b) 13. VIII. 1 Uhr deutliches Auftreten von Normoblasten, vor der Injection keine zu sehen. Lymphocyten steigen auch etwas. 3 Uhr kernhaltige Rothe noch etwas vermehrt, theils rein polychromatophil. 5 Uhr Eosinophile verschwunden, Normoblasten gleich zahlreich, Lymphocyten kurz, Zunahme der Polymorphkernigen. 6 Uhr einige Myelocyten, Normoblasten im Abnehmen.

14. VIII. Besserung, aber deutlicher Reizzustand, Uebergangsformen 1.5, der noch deutlicher am nächsten Tage wird.

16. VIII. Starke Basophilie der Polymorphkernigen.

20. VIII. Blutbild ziemlich normal.

Trotz der vielen Injectionen hat sich der Hund in einem leidlichen Zustand erhalten. Hämoglobingehalt 75.

1. Hund XXVI (Pinscher).

18. VIII. 10 Uhr 30 Min. Injection von Tuberkelbacillenendotoxin (0,1 g zerriebene Tuberkelbacillen Höchst mit specifischem Serum und Complement versetzt).

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten
18. VIII. 10,15 Uhr	11 700	71	18	3,5	0,5	5,5	—
12,30 „	**2 100**	—	**55** pCt.	—	—	—	—
2,15 „	4 300	70	26	2,5	0	1,5	$^{6}/_{100}$ 1 M.
5,30 „	11 900	**97**	**1,5**	1	0	1	$^{6}/_{200}$ 1 M.
6,45 „	19 500	96	2	0,5	1	1	$^{3}/_{300}$
19. VIII. 10,30 „	**32 500**	91	4	1	0,5	**3**	—
5,00 „	27 800	87	7,5	0,5	**1,5**	**4,5**	—
6,30 „	26 500	85	9	1	1	3	—
20. VIII. 10,00 „	17 500	77	8,5	2,5—3	**3**	**9**	—
4.00 „	15 000	66	16	5,5	2	9	—
21. VIII. 10,30 „	22 200	59	17	**5,5**	1,5	**17—18**	—
22. VIII. 10,00 „	10 500	64	21	3,5	**2**	**10,3**	—
23. VIII. 10,00 „	12 500	65	20	**8!**	1,5	5	—

18. VIII. 12 Uhr 30 Min. Deutliche Vermehrung der Normoblasten. 2 Uhr 15 Min. Kernhaltige Rothe, die noch etwas vermehrt auftreten, theilweise polychromatophil. 5 Uhr 30 Min. Kernhaltige Rothe gleich zahlreich, 1 Megaloblast. 6 Uhr 45 Min. Etwas weniger kernhaltige Rothe.

20. VIII. 10 Uhr. Starke Basophilie, deutlicher Reizzustand des Knochenmarks.

21. VIII. 10 Uhr 36 Min. Basophilie der Polynucleären noch stärker.

22. VIII. Etwas Besserung. Viele Türk'sche Reizungsformen.

23. VIII. Auffallende Vermehrung der Eosinophilen, viele Türk'sche Reizungsformen und grosse Lymphocytenformen.

Schlusszusammenfassung.

I. Intravenöse Injectionen von genuinem Eiweiss, Peptonen, bakteriellem Eiweiss erzeugen beim Hunde eine sofort eintretende Leukopenie, deren Intensität nicht nur von der Menge der eingespritzten Dosis, sondern auch vom Material abhängig ist.

Eiweiss ruft erst bei einem anaphylaktischen Thiere, also nach der zweiten und dritten Injection eine starke, viele Stunden dauernde Leukopenie hervor, Peptone verursachen eine solche schon nach der ersten Injection. Unter den bakteriellen Toxinen erzeugt die stärkste und längste Leukopenie das Typhustoxin, ihm fast gleich kommt in dieser Wirkung das Toxin der zerriebenen Tuberkelbacillen Höchst, dann folgt das Colitoxin, zuletzt das Sta-

phylokokkentoxin. Nach Wiederholung der Injection wird die Leukopenie an Intensität und Dauer geringer.

Die Ursache der Leukopenie ist in einer functionshemmenden Wirkung der Injection auf das Knochenmark zu suchen.

II. Ist die eingespritzte Menge zu gross, so geht das Thier zumeist im Stadium der Leukopenie zu Grunde.

III. Dem Stadium der Leukopenie folgt immer ein Stadium der Leukocytose, das nach 4—6 Tagen zur Norm zurückgekehrt ist.

Nach erstmaliger Injection entspricht einer tiefen Leukopenie eine hohe Leukocytose. Nach mehrmaliger Injection von Peptonen und bakteriellen Proteinen nimmt die Leukopenie ab, die Leukocytose zu. Ist der Hund nach Eiereiweissinjektionen anaphylaktisch, so ist für diesen Zustand eine tiefe Leukopenie typisch, die Leukocytose erreicht keine hohen Werthe.

Typhus- und Staphylokokkentoxin verursachen die höchsten Leukocytosen. Durch Staphylokokkentoxin verursachte Blutveränderungen gehen auffallend schnell zurück.

IV. Das Verhalten der Leukocyten ist bedingt durch verschiedene Wirkung und Menge der applicirten Substanz, einmal functionshemmend auf das Knochenmark, die Folge davon ist Leukopenie; das andere Mal reizend (chemotaktisch) auf das Knochenmark, die Folge ist Leukocytose.

Dementsprechend ist das Verhalten der einzelnen Blutzellen: Die Leukopenie erfolgt fast ausschliesslich auf Kosten der myeloiden Zellen, also der Neutrophilen, grossen Mononucleären und Uebergangsformen. Die Leukocytose setzt sich fast nur aus polymorphkernigen Leukocyten zusammen. Bei ausgehender Leukocytose sind die jugendlichen myeloiden Zellen stark vermehrt, darunter besonders die Metamyelocyten, selten auch die grossen Mononuclearen und Uebergangsformen, die wir übereinstimmend mit Pappenheim als fertige Formen anzusehen geneigt sind. Meistens erreichen auch die Eosinophilen bei zurückgehender Leukocytose hohe Werthe.

V. Der lymphatische Apparat verhält sich im Ganzen und Grossen mehr passiv, nur in der Periode, wo die Leukopenie in Leukocytose übergeht, und auf der Höhe der Leukocytose sind die Lymphocyten absolut vermindert. Die Proteine wirken demnach auch lähmend auf den lymphatischen Apparat, wenn auch viel geringer und später als auf das Knochenmark.

VI. Die Peptone und bakteriellen Proteine (nicht die Eierweisslösungen) rufen eine Functionsstörung des erythropoetischen Systems hervor, die sich in dem Auftreten von Normoblasten, Megaloblasten, polychromatophilen Rothen schon in den ersten Tagen nach der Injection kund giebt. Wir betrachten das Auftreten von kernhaltigen Rothen und Megaloblasten im Blutbild als Zeichen der reparatorischen Thätigkeit des erythroblastischen Systems im Gegensatz zu manchen

Autoren, z. B. Nägeli, die aus dem Erscheinen von Megaloblasten auf eine Insufficienz des Knochenmarks schliessen.

VII. Einen principiellen Unterschied in der Wirkung der intravenös injicirten Peptone und bakteriellen Eiweissstoffe auf das Blut der Versuchsthiere können wir nicht erkennen.

VIII. Seidenpepton verursacht keinerlei Blutveränderungen.

Anhang.

Secundäre Anämie beim Hunde mit zahlreichen Megaloblasten.

Dem Schlusse unserer Arbeit möchten wir noch den Blutbefund eines Hundes hinzufügen, der manches Interessante bot. Leukämische Blutbilder beim Hunde zu erzeugen, gelang uns nicht, trotz ausgedehnter subcutaner und intravenöser Injectionen mit Coliendotoxin. Lüdke (17) berichtet, dass er jungen Hunden, die er durch Pyrodindosen anämisch machte, in der Reconvalescenz kleine Dosen virulenter Streptokokken und Staphylokokken injicirte. Dadurch glückte es ihm, bei zahlreichen Misserfolgen, 4 mal leukämische Blutbilder zu bekommen. 50—80000 Leukocyten, 15 pCt. Myelocyten, Normoblasten und Megaloblasten. Mehr zufällig fanden wir bei Hund XIII anlässlich der Voruntersuchung seines Blutes vor einer Injection einen **schweren anämischen Zustand.** Das Blut war hell rosaroth, floss fast unstillbar aus einer kleinen Incisionswunde; die Erythrocyten waren über die Hälfte vermindert nahmen bis zum Tode immer mehr ab, die Leukocyten sehr stark vermehrt, nahmen aber auch etwas ab. Die Lymphocyten waren ziemlich normal. Die Uebergangsformen, reichlich vermehrt, nahmen weiterhin auch etwas ab. Vor allem aber zeigte der Blutausstrich eine enorme Menge von Erythroblasten; Normoblasten, sehr viele Megaloblasten, Megalocyten, alle zum Theil rein basophil. Die Erythrocyten waren durch Poikilocytose stark entstellt. Die kernhaltigen Rothen traten in den nächsten Tagen etwas weniger zahlreich auf. Sonst blieb das Blut bis zum Tode ziemlich gleich.

Hund XIII.

8 Tage gehungert.

	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	K. R.
25. VI.	2 240 000	75 000	35	—	—	—	—	massenhaft
26. VI.	—	76 500	35	—	—	—	—	vermehrt
27. VI.	—	80 000	29	86	4	1—2	16	—
28. VI.	1 764 000	81 200	30	87	5	1	7,5	—
29. VI.	1 732 000	48 000	28	87	2,5	1	9	—
30. VI.	1 048 000	63 800	25	—	—	—	—	—
3. VII.	1 510 000	41 900	21	—	—	—	—	—

25. VI. Das aus einer Ohrvene entnommene Blut ist hellroth, dünn, gerinnt ausserordentlich schlecht. Im Blutausstrich: Sehr viele kernhaltige Rothe, darunter viele Megaloblasten, starke Polychromasie. Unter den Leukocyten keine pathologischen Formen. Urin: Dunkelbraun, enthält massenhaft Blut.

26. VI. Kernhaltige Rothe noch bedeutend vermehrt, in jedem Gesichtsfeld mindestens 2. Poikilocytose.

27. VI. Blut gleich, Polychromasie, Poikilocytose noch etwas stärker.

28. VI. Urin hell, etwas Besserung.

29. VI. Färbeindex 0,96, gestern und heute gehungert, vorher nicht.

30. VI. Weniger Megaloblasten.

3. VII. Kernhaltige Rothe etwas weniger.

Sektionsbefund: Eitrige Pyelonephritis, multiple Nierenabscesse, eitrige Urethritis, Cystitis. Leber, Milz o. B.

Knochenmark: Kernhaltige Rothe sehr stark vermehrt, meistens Megaloblasten, myeloblastischer Typus.

Als Ursache kam eine starke Hämaturie in Betracht. Der Urin war braunroth, führte einen Satz von rothen Blutkörperchen mit sich. Befördernd war wohl auch das 8tägige Hungern, das der Hund hinter sich hatte.

Bei der Section fand sich eine eitrige Pyelonephritis mit multiplen Nierenabscessen, die zu erschöpfenden Blutverlusten führten. Die enorme Leukocytose war durch die Eiterung bedingt. Das Knochenmark zeigte eine starke Vermehrung von Erythroblasten, vor allem von Megaloblasten. Reife Leukocyten und Eosinophile waren sehr selten zu sehen, fast nur Myeloblasten und Uebergangsformen. Es handelte sich also nach diesen Befunden um eine sehr schwere secundäre Anämie mit stark ausgeprägten Regenerationserscheinungen des Knochenmarks, und zwar des myeloiden wie des erythroblastischen Systems.

Literatur.

1) Schlesinger, Die Leukocytose bei experimentellen Infectionen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. Bd. 35. 1900.
2) Studer, Ueber das Verhalten der weissen Blutzellen unter Einwirkung von Typhus- und Colitoxin. Inaug.-Diss. Zürich. 1903.
3) Tallqvist und Willebrandt. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 10. 1899.
4) Schlecht, Ueber die Einwirkung von Seruminjectionen auf die Eosinophilie und Mastzellen des Menschen und Thieres. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98. S. 308.
5) F. Hamburger und Reuss, Folgen parenteraler Injection von verschiedenen genuinen Eiweisskörpern. Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 859.
6) Goldscheider und Jakob, Variationen der Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 35.
7) Dungern, Intravenöse Collargolinjectionen. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 91. S. 428.
8) Nägeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig. 1908.
9) Türk, Verhalten des Blutes bei acuten Infectionskrankheiten. 1899.
10) Bohland, Ueber chemotaktische Wirkung der Toxine des Bacterium typhi und Coli commune auf die Leukocyten. Centralbl. f. innere Med. 1899.
11) Kurt Ziegler und Heinrich Schlecht, Untersuchungen über die leukocytotischen Blutveränderungen bei Infectionskrankheiten und deren physiologische Bedeutung. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92. S. 564.
12) Lange, Ueber das Verhalten der Leukocyten nach Injection von Bakterierextrakten. Arch. f. klin. Med. Bd. 94.

13) Gottstein-Matthes. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden. 1907.
14) Jacob, Allgemeininfection mit Bacterium coli commune beim Menschen. Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 97.
15) Schwenkenbecher und Siegel, Ueber die Vertheilung der Leukocyten in der Blutbahn. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92.
16) Georg Schulz, Experimentelle Untersuchung über das Vorkommen und diagnostische Bedeutung der Leukocytose. Arch. f. klin. Med. 1893. Bd. 51.
17) Lüdke, Ueber die experimentelle Erzeugung leukämieähnlicher Blutbilder. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 552.
18) Stäubli, Ueber Eosinophilie. Sammlung klin. Vortr. Leipzig. 1909.
19) Biedl und Kraus, Experimentelle Studien über Anaphylaxie. Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 11.
20) Hugo Weiss und Tsuru, Ueber den Einfluss des anaphylaktischen Shocks auf das Blut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther. Jena 1910. S. 516.
21) A. Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen. I. Lief. 1905.
22) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig. 1906.
23) Busch und van Bergen. Med. Research. Nov. 1902.
24) Metschnikoff, Die Immunität bei Infectionskrankheiten. Uebersetzt von Meyer. 1902.
25) H. Schlecht, Ueber experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweisses und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Habilitationsschrift. 1912.

Lebenslauf.

Wilhelm Grisshammer, geboren den 11. Februar 1887 zu Stetten ls Sohn des Königl. Pfarrers Herrn Emil Grisshammer † und seiner emahlin Franziska, geb. Schmidt, besuchte dortselbst die Volks- chule 3 Jahre lang, kam auf das Progymnasium Windsbach, blieb dort Jahre und besuchte dann das Humanistische Gymnasinm zu Ansbach, vo ich im Juli 1905 das Reifezeugniss erhielt. Dann bezog ich die Jniversität Erlangen, machte im Frühling 1908 das Physicum und liente beim 19. Infanterie-Regiment $^1/_2$ Jahr. Die weiteren Studien setzte ch in Erlangen fort und machte im Herbst 1910 das ärztliche Staats- xamen.